

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter)**

Vom 15. August 2019

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
	<b>2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels .....</b>	<b>4</b>
	<b>2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blincyto®) gemäß Fachinformation .....</b>	<b>4</b>
	<b>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>4</b>
	<b>2.1.3 Kurzfassung der Bewertung .....</b>	<b>8</b>
	<b>2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>9</b>
	<b>2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>9</b>
	<b>2.4 Therapiekosten.....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>13</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>13</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Blinatumomab wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 23. August 2018 hat Blinatumomab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet (zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist) erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird. Blinatumomab zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie bei pädiatrischen Patienten ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Am 23. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Blinatumomab in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nach § 35a Abs. 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 17. Mai 2018 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Abs. 5b SGB V stattgegeben. Die Nutzenbewertung von Blinatumomab in dem Anwendungsgebiet ALL bei pädiatrischen Patienten beginnt zeitgleich mit der Nutzenbewertung von Blinatumomab in dem Anwendungsgebiet ALL bei MRD<sup>+</sup>-Patienten, spätestens innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes ALL bei MRD<sup>+</sup>-Patienten gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 2 VerfO, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt (4 Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes ALL bei pädiatrischen Patienten).

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13. Februar 2019 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Blinatumomab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie bei pädiatrischen Patienten) eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (G19-07) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA, die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Blinatumomab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blinicyto®) gemäß Fachinformation

BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist

Für die Nutzenbewertung von Blinatumomab bei pädiatrischen Patienten werden Unterlagen zu mehreren Vergleichen herangezogen. Maßgeblich für die Zulassung war die einarmige Phase II Studie MT103-205.

MT103-205 ist eine unkontrollierte, multizentrische Studie der Phase I/II zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläuferzell-ALL. Die Studie war dabei in zwei Teile untergliedert, beginnend mit einer Dosis-Findungs-Phase.

Eingeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren mit einem Blastenanteil im Knochenmark von mindestens 25 % zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Die Patienten mussten sich im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation oder im zweiten oder späteren Rezidiv nach jeglicher anderen Therapie befinden oder mussten refraktär (ohne komplette Remission) auf eine Standard-(Re-)Induktionstherapie sein. Die Stammzelltransplantation musste dabei mindestens 3 Monate zurückliegen. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten mit aktiver oder mit Immunsuppressiva behandelter Graft-versus-Host-Disease und Patienten mit relevanter Erkrankung des Zentralnervensystems.

Für die Nutzenbewertung wurden nur die Patienten berücksichtigt, deren Blinatumomab-Dosierung zulassungskonform erfolgte. Diese insgesamt 70 berücksichtigten Studienpatienten wurden in 6-wöchigen Zyklen (jeweils 28-tägige Behandlungsphase gefolgt von zweiwöchigem behandlungsfreiem Intervall) mit Blinatumomab behandelt. Die Dosierung wurde in Abhängigkeit der Körperoberfläche angepasst und betrug in Woche 1 des ersten Zyklus 5 µg/m<sup>2</sup>/Tag und darauffolgend 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag. Patienten, die nach den ersten beiden Zyklen eine komplette hämatologische Remission erreichten, konnten im Rahmen der Studie bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab erhalten oder einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden.

Primärer Studienendpunkt war der Anteil an Patienten mit Komplettremission innerhalb der ersten beiden Behandlungszyklen. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die Remissionsdauer und der Anteil an Patienten erhoben, die nach Behandlung mit Blinatumomab eine allogene Stammzelltransplantation erhielten. Explorativ erfolgte die Erhebung des Anteils der Patienten mit und ohne minimale Resterkrankung.

Studie MT103-205 wurde am 24. Mai 2016 abgeschlossen.

Die Ergebnisse der Studie MT103-205 werden mit unterschiedlichen Herangehensweisen den Ergebnissen der im Folgenden beschriebenen Studien gegenübergestellt, wobei im Nutzenbewertungsdossier allein ein Evidenztransfer von Erwachsenen auf pädiatrische Patienten für die Quantifizierung des Zusatznutzens vom pharmazeutischen Unternehmer

berücksichtigt wird. Die weiteren genannten Studien und Vergleiche werden auch vom pharmazeutischen Unternehmer vorliegend nicht herangezogen, waren jedoch Diskussionsgegenstand im Rahmen des Zulassungsverfahrens.

Die Studien 20120215 und COG 1331 bleiben dabei in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen dieser Bewertung grundsätzlich unberücksichtigt, weil zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keinerlei Ergebnisse vorlagen.

Die Studie MT103-211 ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, weil darin abweichend vom zu bewertenden Anwendungsgebiet erwachsene Patienten nach erstem Rezidiv untersucht wurden.

Die Studie 20130320 kann trotz Übereinstimmung hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht herangezogen werden, weil die Beobachtungsdauer mit maximal 7 Monaten sehr kurz war und insbesondere weil die Dosierung nicht in Abhängigkeit des Körpergewichts angepasst wurde, sondern in Stufen abhängig vom Blastenanteil im Knochenmark. Ferner liegt eine Interimanalyse zur Wirksamkeit vor, die im Studienprotokoll nicht geplant war und die zu einem sehr frühen Zeitpunkt im Studienverlauf stattfand. Insgesamt ist die Expanded-Access-Studie nicht in der vorliegenden Bewertung zu berücksichtigen.

Die Phase Ib/II-Studie 20130265 wurde bei pädiatrischen Patienten in Japan durchgeführt. Maßgeblich aufgrund des limitierten Stichprobenumfangs (vorläufige Ergebnisse zu nur 9 Patienten liegen vor) wird die Studie nicht für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Darüber hinaus werden Ergebnisse von 4 Studien mit historischen Kontrollpopulation diskutiert. Sämtliche Studien können aus verschiedenen, im Folgenden ausgeführten, Gründen nicht für die vergleichende Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Studienpopulation von Studie 20120310 umfasst lediglich erwachsene Patienten.

Die Population, die der Studie 120521 zugrunde liegt, entstammt einer Metaanalyse von 62 Studien in der Indikation ALL, von denen 38 Studien pädiatrische Patienten beinhalten. Die vorliegenden Informationen zu den eingeschlossenen Studien hinsichtlich Stichprobenumfang, Studiendesign und betrachteten Endpunkten sind jedoch unzureichend. Grundlegende Angaben zu prognostischen Faktoren, berücksichtigten Therapien und zu weiteren Krankheitscharakteristika sowie demographischen Faktoren fehlen gänzlich. Ferner kann in Ermangelung einer adäquaten Qualitätsbewertung der berücksichtigten Studien nicht ausgeschlossen werden, dass Studien mit unterschiedlicher Aussagesicherheit zusammengefasst betrachtet wurden. Auch ist unklar, ob die Operationalisierung der Endpunkte und die Nachbeobachtungszeit in den verschiedenen Studien ausreichend ähnlich sind. Selbst bei Berücksichtigung der Metaanalyse an sich ist aufgrund der genannten fehlenden Angaben eine abschließende Bewertung der Vergleichbarkeit mit der Population der pivotalen Studie MT103-205 nicht möglich.

Für einen weiteren historischen Vergleich liegen aus öffentlichen Zulassungsunterlagen darüber hinaus Ergebnisse der Populationen aus den Studien 20120299 und 20140228 vor. Die gemeinsam betrachteten Ergebnisse stammen aus amerikanischen und europäischen Studienzentren; die Patienten sind hinsichtlich ihres Rezidiv- und Refraktärstatus für die vorliegende Bewertung grundsätzlich relevant. Es wird jedoch nicht hinreichend dargelegt, auf Grundlage welcher Kriterien die Studienzentren ausgewählt wurden und ferner auf welcher Grundlage in den jeweiligen Zentren Patienten ein- oder ausgeschlossen wurden. Maßgeblich ist jedoch, dass Angaben zur Art und Dauer von Vortherapien fehlen, zur Standardisierung der Datenerhebung, sowie zum Ausmaß und Umgang mit fehlenden Werten. Unsicherheiten bestehen des Weiteren hinsichtlich der vorgelegten Informationen zur Definition und Operationalisierung der berücksichtigten Endpunkte.

Unter Berücksichtigung der unzureichend dargestellten Informationen zu Baseline- und Krankheitscharakteristika sieht auch der pharmazeutische Unternehmer wesentliche Unterschiede im Vergleich zur Population der pivotalen Studie MT103-205. Dies betrifft im Wesentlichen die Anteile der Patienten in erstem und zweitem Rezidiv und bei Ersteren die Zeit seit der vorangegangenen allogenen Stammzelltransplantation. Aufgrund der Unterschiede in krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens eine Propensity-Score-Analyse zur Adjustierung dieser Faktoren durchgeführt. Die Propensity-Score-Analyse kann Ungleichheiten in erhobenen und berücksichtigten Patientencharakteristika ausgleichen, jedoch bleiben die Kritikpunkte zur historischen Kontrollpopulation hinsichtlich der Auswahl der Studienzentren bzw. Register, und der weiteren genannten Punkte, wie beispielsweise den fehlenden Angaben zur Art und Dauer der (Vor)-Therapie, bestehen.

Ebenso bedeutend für die Ablehnung des Vergleichs ist zudem, dass die Auswahl der für die Analyse berücksichtigten Adjustierungs-Faktoren nicht hinreichend begründet wird. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante Faktoren unberücksichtigt blieben oder Faktoren in Kenntnis der letztlichen Ergebnisse einbezogen oder ausgeschlossen wurden.

Darüber hinaus ging nur ein vom pharmazeutischen Unternehmer nicht näher begründeter Teil der Patientengesamtheit der Kontrollpopulationen in die Analyse ein.

Diese Unsicherheiten sind in der Gesamtschau so gravierend, dass die Propensity-Score Analyse in der vorliegenden Fallkonstellation nicht geeignet ist, um für die Quantifizierung des Zusatznutzens relevante Ergebnisse zu generieren.

Für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf die bewertungsgegenständlichen pädiatrischen Patienten zieht der pharmazeutische Unternehmer ferner die Studie 00103311 (TOWER) heran. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie bei erwachsenen ALL-Patienten, die auch der Nutzenbewertung vom 7. Dezember 2017 zugrunde lag

Aus der TOWER-Studie liegen Ergebnisse von 405 primär refraktären Patienten zum Gesamtüberleben, dem Ansprechen, der Rate an allogenen Stammzelltransplantation und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Standard-of-Care-Chemotherapie vor.

Die Ergebnisse der TOWER-Studie stellt der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsdossier im Zusammenhang mit den Ergebnissen der pivotalen Studie MT103-205 in der pädiatrischen Patientenpopulation dar.

Der Evidenztransfer wird in der hier vorliegenden Fallkonstellation nicht herangezogen, da deutliche Unsicherheiten bestehen, ob die verglichenen Patientenpopulationen hinreichend ähnlich sind, insbesondere hinsichtlich Ansprechraten, Therapieoptionen und Prognose.

Unabhängig von der Therapielinie, weisen vom pharmazeutischen Unternehmer zitierte Studienergebnisse grundsätzlich auf deutlich höhere Ansprechraten bei pädiatrischen Patienten als bei Erwachsenen hin. Auch hinsichtlich der in Leitlinien für fortgeschrittene Behandlungssituationen diskutierten medikamentösen Therapieoptionen bestehen Unterschiede

Zudem verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der beiden betrachteten Populationen der Studien TOWER und MT103-205, da sich in der Studie MT103-205 ein höherer Anteil der Patienten in einer weiter fortgeschrittenen Therapiesituation befand (bezüglich Anzahl der Vortherapien und Anteil der Patienten mit vorheriger allogener Stammzelltransplantation) als in der TOWER-Studie bei Erwachsenen.

Insgesamt wurde somit nicht mit ausreichender Sicherheit belegt, dass die verglichenen Populationen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbar sind, wodurch die Grundvoraussetzungen für einen Evidenztransfer nicht gegeben sind. Auch die EMA stellt in ihrer Bewertung nicht primär auf den auch im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer ab. Als zulassungs begründend wird allein die Studie MT103-205 bezeichnet.

Aufgrund der genannten Limitationen der verschiedenen vorgelegten Nachweise, sind allein die Ergebnisse der nicht-vergleichenden Studie MT103-205 für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

### Mortalität

Zum Studienende waren 68,8 % der 70 mit Blinatumomab behandelten Studienpatienten verstorben. Die mediane Überlebensdauer betrug 7,5 Monate.

### Morbidität

#### *Komplettremission*

Eine Komplettremission war in Studie MT103-205 operationalisiert als das Erreichen eines Blastenanteils im Knochenmark von weniger als 5 %, in Verbindung mit einem fehlenden Nachweis zirkulierender Blasten oder extramedullärer Erkrankung, sowie dem Erreichen des Knochenmarkstatus M1 bei vollständiger Erholung des peripheren Blutbilds.

Insgesamt erreichten zum Datenschnitt vom 12. Januar 2015 38,6 % der Patienten innerhalb der ersten beiden Blinatumomab-Zyklen eine Komplettremission.

Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung in der vorliegenden Indikation. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Vorliegend erfolgte die Erhebung des Endpunkts nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für weitere patientenrelevante Endpunkte liegt nicht vor. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

#### *MRD-Remission*

Eine molekulare Komplettremission innerhalb der ersten beiden Behandlungszyklen, definiert als Reduktion der Leukämiezellen auf weniger als  $10^{-4}$ , erreichten 15 Patienten in Studie MT103-205.

Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. In Studien konnte zudem ein Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und Rezidiven bzw. Mortalität gezeigt werden. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt wird daher ergänzend dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens aus den Ergebnissen abgeleitet.

### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie MT103-205 von Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Blinatumomab-Infusion, dem Studienende oder dem Beginn einer Folgetherapie erhoben. Im Follow-up wurden nur noch therapieassoziierte Nebenwirkungen erfasst.

Alle Studienpatienten wiesen im Beobachtungszeitraum ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. 87,1 % der Patienten wiesen ein UE mit Schweregrad nach CTCAE von  $\geq 3$  auf; 55,7 % der Patienten ein schwerwiegendes UE (SUE). 4 der 70 Patienten der Full-Analysis-Set-Population mussten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studienmedikation abbrechen.

Hinsichtlich der UE mit Schweregrad nach CTCAE von  $\geq 3$  traten auf Ebene der Preferred Terms Anämien, Thrombozytopenien, febrile Neutropenien, Leukopenien, Neutropenien,

Zytokin-Freisetzungssyndrome, Hypokaliämien, Hypertonien, Pyrexien, sowie Erhöhungen der Alanin- und Aspartat-Aminotransferase und des Weiteren niedrige Werte bezüglich der Neutrophilen-, Thrombozyten- und Leukozytenzahl mit einer Häufigkeit von mehr als 5 Prozent auf. Für die SUE gilt dies für die Nebenwirkungen febrile Neutropenien, zytokin-Freisetzungssyndrome und Pyrexien.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Blinatumomab zur Behandlung pädiatrischer ALL-Patienten liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie MT103-205 vor.

Die vorliegenden historischen Daten sind weder für einen naiven noch für einen durch Propensity-Score-Matching adjustierten indirekten Vergleich geeignet und werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Informationen zur Studienpopulationen und Unsicherheiten bezüglich des angewendeten Adjustierungsverfahrens als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse insgesamt nicht möglich. Ein Evidenztransfer ist ferner nicht sachgerecht.

Damit sind auch eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab in der vorliegenden Indikation aufgrund der limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Blinatumomab in einem neuen Anwendungsgebiet:

„BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist“.

Blinatumomab ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbegründenden, einarmigen Studie MT103-205 vor. Die Ergebnisse dieser Studie werden den Ergebnissen historischer Kontrollpopulationen gegenübergestellt. Insbesondere aufgrund von fehlenden Informationen zu den zugrunde gelegten Patientenpopulationen und Unsicherheiten bezüglich des angewendeten Adjustierungsverfahrens sind die vergleichenden Auswertungen jedoch insgesamt nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet. Ein Evidenztransfer von Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten Studie TOWER bei erwachsenen Patienten auf die pädiatrische Patientenpopulation ist ferner nicht sachgerecht.

Damit sind auch eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass im Ergebnis das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab in der vorliegenden Indikation als nicht quantifizierbar eingestuft wird.



## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Angaben dort sind grundsätzlich nachvollziehbar, aufgrund der eingeschränkten Datenlage liegen jedoch Unsicherheiten vor.

So wurden Patienten mit Rezidiv nach mehr als zwei Therapielinien in der Herleitung nicht berücksichtigt. Ferner wurde in der für die Berechnung herangezogenen Literatur zum Teil eine heterogene Gesamtpopulation einbezogen, deren genaue Zusammensetzung zudem nicht hinsichtlich aller Charakteristika nachvollziehbar ist.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Blincyto® (Wirkstoff: Blinatumomab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Mai 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/blincyto-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte, Apotheker, medizinisches Fachpersonal und Patienten/Pflegepersonen sowie eine Patienten-erinnerungskarte zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Hinweise zur Verabreichung von BLINCYTO® und zu neurologischen Ereignissen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei

vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist

Blinatumomab wird zur Behandlung der Philadelphia-Chromosom-negativen, rezidierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL über zwei Induktionszyklen bestehend aus 28 Behandlungstagen. Zwischen einzelnen Zyklen liegt jeweils ein 14-tägiges behandlungsfreies Intervall. Bei einer kompletten Remission nach 2 Zyklen kann im Anschluss daran eine Konsolidierungstherapie für bis zu drei weitere Zyklen durchgeführt werden.

Blinatumomab wird als Dauerinfusion verabreicht. Die Dosierung hängt dabei vom Körpergewicht der Patienten ab, sofern die Patienten weniger als 45 kg wiegen. Patienten ab einem Körpergewicht von 45 kg erhalten an Tag 1 bis 7 des ersten Zyklus 9 µg/Tag und an Tag 8 bis 28 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 bis 28 der nachfolgenden Zyklen 28 µg/Tag.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von unter 45 kg beträgt die tägliche Dosis an Tag 1 bis 7 des ersten Zyklus 5 µg/m<sup>2</sup>/Tag und an Tag 8 bis 28 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 bis 28 der nachfolgenden Zyklen 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag.

Für die Kostenberechnung wird als Untergrenze ein einjähriges Kind und als Obergrenze ein 17-jähriges Kind herangezogen.

Bei der Dosierung in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße von Einjährigen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 0,83 m, durchschnittliches Körpergewicht: 11,6 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 0,50 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916). Das Körpergewicht von 17-jährigen beträgt laut amtlicher Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ 67,0 kg.<sup>2</sup> Entsprechend der Fachinformation erfolgt die Dosierung dieser Patienten nicht mehr in Abhängigkeit des Körpergewichts.

Eine einzelne Blinatumomab-Zubereitung kann bis zu 96 Stunden infundiert werden. Daraus ergibt sich laut Fachinformation ein Verbrauch von 1 Durchstechflasche (DFL) für eine 96-stündige Infusion für die Dosierung 5 µg/ 0,5 m<sup>2</sup>/Tag. Gleiches gilt für eine 72-stündige Infusion. Für die Dosierung 15 µg/0,5 m<sup>2</sup>/Tag ebenfalls bei einjährigen Patienten ergibt sich ein Verbrauch von 1 DFL alle 72 Stunden. Der Verbrauch für Patienten ab einem Körpergewicht von 45 kg setzt sich zusammen aus 1 DFL pro 72 Stunden bei einer Dosierung von 9 µg/Tag und einer DFL pro Tag bei einer Dosierung von 28 µg/Tag bzw. 4 DFL in einer Zubereitung für 96 Stunden.

Für die Berechnung der Therapiekosten wurde jeweils diejenige Infusionsdauer herangezogen, die mit dem geringsten Blinatumomab-Verbrauch verbunden ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	kontinuierlich an Tag 1 - 28 eines 42-Tage-Zyklus	2 Zyklen Induktion und bis zu 3 Zyklen Konsolidierung	28	56 - 140

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=58307757&nummer=223&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=58587598](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=58307757&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=58587598)

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	Induktionstherapie				
	Kinder 1 Jahr				
	1. Zyklus: Tag 1 - 7: 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag	5 µg/m <sup>2</sup>	5 µg/m <sup>2</sup>	7 +	2 DFL +
	Tag 8 - 28: 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag	15 µg/m <sup>2</sup>	15 µg/m <sup>2</sup>	21	7 DFL à 38,5 µg
	2. Zyklus: Tag 1 - 28: 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag	15 µg/m <sup>2</sup>	15 µg/m <sup>2</sup>	28	10 DFL à 38,5 µg
	Jugendliche 17 Jahre				
	1. Zyklus: Tag 1 - 7: 9 µg/Tag	9 µg	9 µg	7 +	3 DFL +
	Tag 8 - 28: 28 µg/ Tag	28 µg	28 µg	21	21 DFL à 38,5 µg
	2. Zyklus: Tag 1 - 28: 28 µg/ Tag	28 µg	28 µg	28	28 DFL à 38,5 µg
	Konsolidierungstherapie				
	Kinder 1 Jahr				
	Zyklus 3 bis 5: 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag	15 µg/m <sup>2</sup>	15 µg/m <sup>2</sup>	28 Behandlungstage je Zyklus	10 DFL à 38,5 µg je Zyklus
	Jugendliche 17 Jahre				
Zyklus 3 bis 5: 28 µg/m <sup>2</sup> /Tag	28 µg	28 µg	28 Behandlungstage je Zyklus	28 DFL à 38,5 µg je Zyklus	

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreises)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	1 DFL	2.773,33 €	1,77 €	155,11 €	2.616,45 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Am 13. Februar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Blinatumomab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. Juni 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Juli 2019 17. Juli 2019 31. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken