

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BiTE [®]	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager)
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery)
CRsg	Komplette Remission laut Studiengruppen / -zentren (complete remission as defined by the study groups / sites)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
KI	Konfidenzintervall
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
n.b.	Nicht bestimmbar
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
Ph	Philadelphia-Chromosom
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
r/r	rezidivierter oder refraktärer
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen GmbH
Anschrift:	Hanauer Straße 1 80992 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Andrea Lebioda
Position:	Manager Health Economics & Outcomes Research
Adresse:	Hanauer Straße 1, 80922 München
Telefon:	+49 89 1490961617
Fax:	+49 89 1490962011
E-Mail:	andrea.lebioda@amgen.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B.V.
Anschrift:	Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Blinatumomab
Handelsname:	BLINCYTO®
ATC-Code:	L01XC19

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Blinatumomab ist das erste therapeutisch angewendete und in Deutschland zugelassene bispezifische T-Zell-verstärkende Antikörperkonstrukt (BiTE®), dessen Wirkweise auf der selektiven Kopplung von CD3-exprimierenden T-Zellen an CD19-exprimierende Tumorzellen basiert. Nahezu alle Patienten mit B-Zell akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (95 bis 100 %) weisen eine starke CD19-Expression auf. Im Gegensatz zu konventionellen Antikörpern der IgG₁-Klasse, die Zielzellen vornehmlich über eine durch natürliche Killerzellen, Makrophagen und neutrophile Granulozyten vermittelte, Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität abtöten, jedoch keine T-Zellen rekrutieren, nutzen BiTEs® das hohe zytotoxische Potenzial von T-Zellen aus. Die Antitumor-Aktivität der Blinatumomab-Immuntherapie ist dabei nicht von T-Zellen mit einem spezifischen T-Zellrezeptor oder von Peptidantigenen abhängig, die von Tumorzellen präsentiert werden. Sie ist von polyklonaler Natur und unabhängig von Molekülen der humanen Leukozytenantigene auf den Zielzellen. Blinatumomab vermittelt die Entstehung einer zytolytischen Synapse zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle, bei der es zur Freisetzung von proteolytischen Enzymen kommt, die sowohl proliferierende als auch ruhende Tumorzellen zerstören. Blinatumomab wird mit der vorübergehenden Hochregulierung von Zelladhäsionsmolekülen, der Produktion von zytolytischen Proteinen, der Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen und der Proliferation von T-Zellen in Verbindung gebracht und resultiert in der Eliminierung von CD19-positiven B-Zellen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
BLINCYTO wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).	23.11.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Ph ⁻ r/r B-Vorläufer ALL	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Blinatumomab erhielt am 24. Juli 2009 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), EU/3/09/650. Derzeit gibt es in Deutschland kein anderes Arzneimittel mit einem ähnlichen Wirkmechanismus, das bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) zugelassen ist.

Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V nicht vorgelegt werden. Der medizinische Zusatznutzen gilt nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Nutzenbewertung wurden die einarmige Blinatumomab-Zulassungsstudie MT103-211 (Phase II) und die einarmige retrospektive Kohortenstudie zur Salvage-Chemotherapie (20120310) herangezogen.

Gesamtüberleben (OS)

Mit Blinatumomab konnte im Vergleich zu einer Salvage-Therapie ein Überlebensvorteil von nahezu drei Monaten erreicht werden (Median: 6,1 Monate, 95 %-Konfidenzintervall (KI) [4,2 Monate; 7,5 Monate] vs. 3,3 Monate, 95 %-KI [2,8 Monate; 3,6 Monate]). Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag unter der Therapie mit Blinatumomab bei 27,9 % (95 %-KI [20,3 %; 36,1 %]) im Vergleich zu 15 % (95 %-KI [13 %; 18 %]) unter einer Salvage-Therapie.

Komplette Remission (CR / CRh^{*1})

Mit Blinatumomab konnten 42,9 % (95 %-KI [35,7 %; 50,2 %]) der 189 Patienten eine komplette Remission oder komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CR / CRh; ≤ 5 % Blasten im Knochenmark; vollständige bzw. teilweise Wiederherstellung des peripheren Blutbildes) innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichen. Bei der Mehrzahl der Patienten (79 %) trat diese im ersten Behandlungszyklus auf. In der retrospektiven Kohortenstudie erreichten lediglich 24,0 % (95 %-KI [20,0 %; 27,0 %]) der Patienten mit einer Salvage-Therapie eine komplette Remission laut Definition der Studiengruppen / -zentren (CRsg; ≤ 5 % Blasten im Knochenmark; unvollständige hämatologische Wiederherstellung bzw. unvollständige Thrombozytenerholung).

¹ Die korrekte Abkürzung des Endpunkts „komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung“ ist CRh*. Im Nutzendossier für Blinatumomab wird im Weiteren darauf verzichtet und der Endpunkt als CRh abgekürzt.

Chance auf Heilung („bridge to transplant“)

Unter Blinatumomab erhielten nach Erreichen einer CR / CRh (ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation) 16,9 % der 189 Patienten (95 %-KI [11,9 %; 23,1 %]) eine allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT). Diese gilt bei rezidivierter ALL in der Regel als einzige Chance auf Heilung der Erkrankung und wurde durch Blinatumomab als „bridge to transplant“ ermöglicht. In der retrospektiven Kohortenstudie mit insgesamt 808 Patienten erhielten hingegen lediglich 7 % der Patienten eine alloHSZT (95 %-KI [5,0 %; 9,0 %]).

Minimale Resterkrankung (MRD-Ansprechen, MRD-Negativität)

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 34,4 % der Patienten (65 von 189 Patienten, 95 %-KI [27,6 %; 41,6 %]) ein MRD-Ansprechen; 28,0 % der Patienten (53 von 189 Patienten, 95 %-KI [21,8 %; 35,0 %]) erreichten sogar ein komplettes MRD-Ansprechen ohne nachweisbare leukämische Zellen (MRD-Negativität).

Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)

Die mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv nach Erreichen einer Remission betrug bei Patienten mit einer CR / CRh unter Blinatumomab 6,7 Monate (95 %-KI [5,1 Monate; n.b.]).

Sicherheit

Bei 99,5 % der 189 Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf. Bei 67,2 % bzw. 64,0 % Patienten wurde mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) bzw. SUE nach Therapiebeginn dokumentiert. Die Therapie wurde bei 33,3 % der Patienten aufgrund eines UE nach Therapiebeginn unterbrochen und bei 18,0 % der Patienten aufgrund eines UE dauerhaft abgebrochen.

UEs von besonderem Interesse, die nach Therapiebeginn auftraten, waren Infektionen (64,6 %), neurologische Ereignisse (52,9 %), Infusionsreaktionen (28,6 %), Zytokinfreisetzungssyndrom (12,7 %), Tumorlyse-Syndrom (4,2 %) und Medikationsfehler (3,2 %).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Ph ⁻ r/r B-Vorläufer ALL	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die ALL ist eine Erkrankung, die alle Altersgruppen betreffen kann und von einem rapiden Krankheitsverlauf und einer hohen Sterblichkeit geprägt ist. Durch eine rasche Ausbreitung unreifer leukämischer Blasten wird das normale blutbildende Knochenmark von entarteten Zellen zunehmend verdrängt, so dass sich Krankheitssymptome (u.a. Anämie, Infektionen, Blutungen, Fieber, Knochenschmerzen, Müdigkeit) in der Regel binnen Tagen entwickeln, die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergehen. Ziel der Therapie ist es daher, die Leukämiezellen im gesamten Körper möglichst vollständig abzutöten, damit das Knochenmark wieder seine ordnungsgemäße Funktion – die Blutbildung – aufnehmen kann.

Die B-Vorläufer ALL ist mit einem Anteil von 72 % der häufigste ALL-Subtyp; bei ca. 60 bis 70 % der Patienten, die an einer ALL dieses Subtyps erkranken, ist kein sogenanntes Philadelphia-Chromosom nachweisbar (Ph⁻).

Bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) ALL ist nach initialem Ansprechen auf die Behandlung im weiteren Verlauf ein Rückfall aufgetreten bzw. sie haben auf die initiale Behandlung nicht angesprochen. Diese Patienten, bei denen die initiale Chemotherapie versagt hat, sind besonders schwer zu behandeln. Sie haben unter bisherigen Therapieansätzen (z.B. intensive Salvage-Chemotherapie oder palliative Therapie) in der Regel sehr schlechte Heilungsaussichten und äußerst kurze Überlebenszeiten, die meist nur im Bereich weniger Wochen oder Monate liegen. Neue wirksame Therapieoptionen sind daher von essentieller Bedeutung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Hauptziel in der Versorgung von Rezidivpatienten – das Erreichen einer kompletten Remission und wenn möglich gefolgt von einer alloHSZT – konnte bislang nur selten erreicht werden. Dabei stellt die alloHSZT derzeit die einzige Chance auf Heilung für diese schwer zu behandelnden Patienten dar.

Durch Blinatumomab (eine zum großen Teil ambulant durchführbare Therapie) können Patienten mit Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL deutlich häufiger als bisher eine CR / CRh erreichen und somit die Möglichkeit einer anschließenden alloHSZT („bridge to transplant“) und damit potenziellen Heilung erhalten.

Blinatumomab trägt dazu bei, diesen großen therapeutischen Bedarf zu decken und zeigt einen beträchtlichen Zusatznutzen auf (vgl. Tabelle 1-9):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen

Kategorie Endpunkte	Blinatumomab vs. Salvage-Therapie [†] [95 %-KI]	Zusatznutzen
Mortalität		
OS (Median)	6,1 Monate [4,2 Monate; 7,5 Monate] vs. 3,3 Monate [2,8 Monate; 3,6 Monate]	Beträchtlich
Morbidität		
Rate der CR / CRh ^{‡, a}	42,9 % [35,7 %; 50,2 %] vs. 24,0 % [20,0 %; 27,0 %]	Beträchtlich
Anteil an Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden ^b	16,9 % [11,9 %; 23,1 %] vs. 7,0 % [5,0 %; 9,0 %]	
MRD-Ansprechr ate ^a	34,4 % [27,6 %; 41,6 %] vs. —	
Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) (Median)	6,7 Monate [5,1 Monate; n.b.] vs. —	
Sicherheit		
UE (gesamt)	99,5 %	Kein zusätzlicher Schaden belegt
SUE (gesamt)	67,2 %	
Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn	18,0 %	
[†] : Darstellung Behandlungseffekt Blinatumomab (Zulassungsstudie MT103-211; N=189) vs. Salvage-Therapie (retrospektive Kohortenstudie 20120310, nach Datenverfügbarkeit). Die Ergebnisse aus Studie 20120310 wurden nach den Anteilen in den sechs Strata durch die Kombination von Alter und vorangegangenen Therapielinien in Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert. [‡] : CRsg bei Salvage-Therapie. a: Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab b: Prozentualer Anteil der Patienten, die eine CR / CRh bzw. CRsg während der Behandlung mit Blinatumomab bzw. Salvage-Therapie erreicht haben und eine alloHSZT erhielten, jeweils bezogen auf die gesamte Studienpopulation. In Studie MT103-211 erreichten 32 von 189 Patienten eine CR / CRh und erhielten daraufhin eine alloHSZT, ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation vor HSZT. In Studie 20120310 erreichten von 808 mit Salvage-Therapie behandelten Patienten und verfügbaren Endpunktdaten 71 Patienten eine CRsg und erhielten daraufhin eine alloHSZT. alloHSZT: Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Blinatumomab, ein BiTE[®]-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist die erste innovative Therapie für Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL, die in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Bisher konnten Patienten lediglich mit intensiver, meist hochtoxischer Salvage-Chemotherapie, palliativ oder im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden – mit sehr geringer Chance auf eine erneute alloHSZT in CR und Heilung. Mit Blinatumomab ist es nun möglich, diesen schwer zu behandelnden Patienten eine neue

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und wirksame Therapieoption anzubieten und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung („bridge to transplant“) zu geben.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL daher als **beträchtlich** einzustufen.

Zusammenfassend ergibt sich der beträchtliche Zusatznutzen bei intensiv vorbehandelten und bisher schwer zu behandelnden Patienten mit gravierenden krankheitsbedingten Symptomen (vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.2) auf Grund folgender Ergebnisse (vgl. Tabelle 1-9):

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation
- Verlängerung des Überlebens unter Blinatumomab (6,1 Monate vs. 3,3 Monate unter Salvage-Therapie)
- Hohe Rate an Patienten mit CR / CRh (42,9 % vs. 24,0 % unter Salvage-Therapie) und damit höhere Chance auf Heilung („bridge to transplant“): 16,9 % aller Patienten erhielten eine alloHSZT (vs. 7 % unter Salvage-Therapie)
- Hohe MRD-Ansprechrates und damit besonders intensives Therapieansprechen und Reduktion der Krankheitslast bei mehr als 34 % der Patienten, deren leukämische Blasten unterhalb der maximal möglichen Nachweisgrenze lagen
- Positives Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen; bei weniger als einem Fünftel der Patienten führte ein UE zum Therapieabbruch
- Kürzere stationäre Behandlung im Vergleich zu Salvage-Therapien (vgl. Modul 3)
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: 24 % der Zentren in Studie MT103-211 stammen aus Deutschland

Bei der Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame immun-onkologische Therapieoption zur Verfügung, die deren Überleben verlängert und ihre Chance auf Heilung („bridge to transplant“) im Vergleich zur bisherigen meist hochtoxischen Salvage-Chemotherapie beträchtlich erhöht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Wie bereits oben dargestellt, ist Blinatumomab für Erwachsene mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL zugelassen. Diese lebensbedrohlich erkrankten Patienten stellen damit die Zielpopulation von Blinatumomab dar.

Ziel der Therapie bei Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL-Patienten ist das Erreichen einer Remission. Bisher konnte eine Remission nur mit hochtoxischen Chemotherapie-Regimen oder im Rahmen von klinischen Studien erzielt werden. Im fortgeschrittenen Lebensalter ist die palliative Behandlung häufig die einzige Möglichkeit.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Derzeit besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf in dieser schwer zu behandelnden, intensiv vortherafierten Patientenpopulation, da es keine etablierte, wirksame Therapieoption für Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL in Deutschland gibt. Alle bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten gehen nur mit niedrigen Remissions-Raten, hohen Nebenwirkungsraten und einem in der Regel sehr kurzen Überleben einher. Aktuell bestehen für diese Patienten lediglich folgende Therapieoptionen: Salvage-Chemotherapie, palliative Therapieoptionen oder Teilnahme an klinischen Studien.

Die Wahl der Therapie wird u.a. durch die Vortherapie, die Dauer der ersten Remission, Risikofaktoren (u.a. Alter) und die Spenderverfügbarkeit beeinflusst. Die alloHSZT ist gegenwärtig der einzige kurative Behandlungsansatz bei Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL; das Erreichen einer CR ist jedoch Voraussetzung für deren Durchführung. Aufgrund

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der sehr limitierten Wirksamkeit aller bislang verfügbaren Therapien war das Erreichen einer CR für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur selten möglich. Mit Blinatumomab wird die Chance auf Heilung erhöht, da mehr Patienten als bisher eine CR erreichen und somit anschließend eine alloHSZT erhalten können. Zudem ermöglicht Blinatumomab auch älteren Patienten, für die bisher häufig nur eine altersadaptierte bzw. mäßig intensive palliative Chemotherapie in Frage kam, eine weitere Remission und damit die Möglichkeit, ein verlängertes Überleben zu erreichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Ph ⁻ r/r B-Vorläufer ALL	103 bis 174

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit Ph ⁻ r/r B-Vorläufer ALL	Erwachsene mit Ph ⁻ r/r B-Vorläufer ALL	Beträchtlich	103 bis 174

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene mit Ph ⁺ r/r B-Vorläufer ALL	1 bis 2 Zyklen ^b : 63.111,35 €bis 149.474,25 €	1 bis 2 Zyklen ^{b,c} : 6.500.469,25 €bis 26.008.520,28 €
		weitere 1 bis 3 Zyklen ^d : 93.006,20 €je Zyklus	weitere 1 bis 3 Zyklen ^d : 2.184.157,67 €bis 6.603.440,40 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Angabe bezieht sich auf die Behandlung im ambulanten Bereich (56 Tage für zwei Zyklen abzüglich insgesamt 11 Tagen für die stationäre Behandlung laut Fachinformation). Die Dauer des stationären Aufenthalts ist abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten. Die dargestellte Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt eine mögliche Unterschätzung dar.</p> <p>c: Untere Grenze der Kostendarstellung bezieht sich auf 103 Patienten und einen Zyklus, die obere Grenze sind maximal mögliche Kosten für 174 Patienten und zwei Zyklen.</p> <p>d: Weitere 1 bis 3 Zyklen kommen nur für Patienten in CR / CRh nach 2 Zyklen in Betracht (als mögliche Konsolidierungstherapie). Basierend auf der Zulassungsstudie stellt dies eine Ausnahme dar, daher werden die möglichen Jahrestherapiekosten in der GKV-Zielpopulation anteilig berechnet (vgl. Modul 3 A, Tabelle 3-J).</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
6.500.469,25 €bis 26.008.520,28 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit Ph ⁻ r/r B-Vorläufer ALL	Erwachsene mit Ph ⁻ r/r B-Vorläufer ALL	1 bis 2 Zyklen ^b : 63.111,35 €bis 149.474,25 €	1 bis 2 Zyklen ^{b,c} : 6.500.469,25 €bis 26.008.520,28 €
			weitere 1 bis 3 Zyklen ^d : 93.006,20 €je Zyklus	weitere 1 bis 3 Zyklen ^d : 2.184.157,67 €bis 6.603.440,40 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Diese Angabe bezieht sich auf die Behandlung im ambulanten Bereich (56 Tage für zwei Zyklen abzüglich insgesamt 11 Tagen für die stationäre Behandlung laut Fachinformation). Die Dauer des stationären Aufenthalts ist abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten. Die dargestellte Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt eine mögliche Unterschätzung dar.

c: Untere Grenze der Kostendarstellung bezieht sich auf 103 Patienten und einen Zyklus, die obere Grenze sind maximal mögliche Kosten für 174 Patienten und zwei Zyklen.

d: Weitere 1 bis 3 Zyklen kommen nur für Patienten in CR / CRh nach 2 Zyklen in Betracht (als mögliche Konsolidierungstherapie). Basierend auf der Zulassungsstudie stellt dies eine Ausnahme dar, daher werden die möglichen Jahrestherapiekosten in der GKV-Zielpopulation anteilig berechnet (vgl. Modul 3 A, Tabelle 3-J).

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
6.500.469,25 €bis 26.008.520,28 €

Die Angaben in Tabelle 1-15 stellen eine Überschätzung der tatsächlichen Jahrestherapiekosten dar. Der zu erwartende Versorgungsanteil von Blinatumomab im Jahr 2016 entspricht einer Population von ca. 41 bis 70 Patienten. Es ist anzunehmen, dass die tatsächlich zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten damit **2.587.565,43 €** bis **10.463.197,82 Euro** betragen (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.3.6).

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene mit Ph ^{r/r} B-Vorläufer ALL	Nicht zutreffend	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Blinatumomab sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist. Es sind keine, über die ärztliche Routine hinausgehenden Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit ALL erforderlich.

Patienten können zwei Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über vier Wochen. Die Behandlungszyklen werden durch ein zweiwöchiges behandlungsfreies Intervall getrennt. Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen: Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten. Für den Behandlungsbeginn wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten neun Tage des ersten Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus empfohlen. Die BLINCYTO-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.

Es wird empfohlen, dass Patienten vor Beginn einer Therapie neurologisch untersucht, sowie klinisch auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse überwacht werden (z.B. Schreibtest). Patienten sollten bezüglich Anzeichen und Symptomen von Infektionen klinisch überwacht und angemessen behandelt werden. Patienten sollten insbesondere während der Initiierung des ersten und zweiten Behandlungszyklus engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Tumorlyse-Syndrom, einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts in den ersten 48 Stunden nach der ersten Infusion überwacht werden. Laborparameter sollten routinemäßig während der Infusion, insbesondere innerhalb der ersten neun Tage des ersten Zyklus, überwacht und entsprechend behandelt werden. Die Überwachung von Leberenzymen sollte vor dem Start und während der Behandlung, insbesondere während der ersten 48 Stunden der ersten zwei Zyklen, durchgeführt werden. Aufgrund der Möglichkeit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome überwacht werden. Aufgrund der Möglichkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines Abbaus von B-Lymphozyten bei Neugeborenen nach Blinatumomab-Exposition während der Schwangerschaft sollten Neugeborene auf einen Abbau der B-Lymphozyten hin überwacht werden und Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen sollten verschoben werden, bis der B-Lymphozytenwert des Säuglings sich erholt hat.

Neben den üblichen Maßnahmen, wie Einreichung einer aktualisierten Version des Risikomanagement-Plans, sind folgende Maßnahmen umzusetzen:

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der pharmazeutische Unternehmer versorgt alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten / Pflegepersonen, die erwartungsgemäß BLINCYTO[®] verschreiben, abgeben und anwenden, mit Schulungsmaterialien, die als zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme vor der Markteinführung mit der zuständigen, nationalen Behörde abgestimmt worden sind.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung wird durch den pharmazeutischen Unternehmer innerhalb des festgelegten Zeitrahmens nach Zulassung abgeschlossen.

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Ergebnisse der Wirksamkeitsstudie TOWER innerhalb des festgelegten Zeitrahmens zur Verfügung.