

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: 12.06.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	23

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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 .....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BiTE <sup>®</sup>	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager)
CD	Cluster of Differentiation
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (complete remission with incomplete hematological recovery)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
IgG <sub>1</sub>	Immunglobulin G <sub>1</sub>
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	rezidiert oder refraktär
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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Amgen GmbH
<b>Anschrift:</b>	Riesstraße 24 80992 München

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

<b>Name:</b>	David Hohmann
<b>Position:</b>	Manager Health Economics & Outcomes Research
<b>Adresse:</b>	Riesstraße 24, 80922 München
<b>Telefon:</b>	+49 89 1490961628
<b>Fax:</b>	+49 89 1490962011
<b>E-Mail:</b>	david.hohmann@amgen.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Amgen Europe B.V.</b>
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Blinatumomab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>BLINCYTO®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC19</b>

*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 IgG<sub>1</sub>-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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Ph <sup>-</sup> 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<sup>-</sup>) rezidivierender 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 erneuten Nutzenbewertung wurde die internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie 00103311 (TOWER) herangezogen, welche den medizinischen Zusatznutzen einer Therapie mit Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm untersucht.

### Mortalität

Mit Blinatumomab konnte im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm ein statistisch signifikanter Vorteil mit nahezu einer Verdoppelung der Überlebenszeit erreicht werden (Median: 7,7 Monate, 95 %-Konfidenzintervall (KI) [5,6 Monate; 9,6 Monate] vs. 4,0 Monate, 95 %-KI [2,9 Monate; 5,3 Monate]). Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 34,7 % unter Blinatumomab im Vergleich zu 28,3 % unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Das Sterberisiko konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab um 29 % reduziert werden (HR=0,71; 95 %-KI [0,55; 0,93]; p=0,012). Diese bisher nicht erreichte Verlängerung des Überlebens wurde von dem unterstützenden, medizinisch aussagekräftigen Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) bestätigt (HR=0,55; 95 %-KI [0,43; 0,71]; p < 0,001).

### Morbidität

Hinsichtlich der Remissionsrate, definiert als komplette Remission oder komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung bzw. vollständiger oder teilweiser Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CR / CRh\*<sup>1</sup> / CRi) konnte bei 43,9 % der Patienten unter Therapie mit Blinatumomab ein Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen festgestellt werden. Im Vergleich zur Chemotherapie im Kontrollarm (24,6 %) stellt dies eine statistisch signifikante Verbesserung um 19,3 % dar (RR: 1,78 [1,29; 2,47]; p < 0,001). Innerhalb der

---

<sup>1</sup> 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.

Gruppe der Responder (mit CR / CRh / CRi) erreichten 76,3 % bzw. 48,5 % der Patienten eine MRD-Negativität.

Auch die morbiditäts- und symptom-spezifischen Ergebnisse der eingesetzten Lebensqualitätsfragebögen EORTC QLQ-C30<sup>2</sup> und ALL-Symptom-Scale (ALLSS) zeigten ausnahmslos über alle erfassten Symptome und Skalen hinweg einen Vorteil für Patienten im Blinatumomab-Arm, meist mit statistisch signifikantem Unterschied im Vergleich zur Chemotherapie (z. B. Responderanalyse: Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung des Summenscore der ALLSS: HR=0,54; 95 %-KI [0,38; 0,76];  $p < 0,001$ ). Die Rücklaufquote beider Fragebögen war dabei über den gesamten Erhebungszeitraum hinweg hoch.

### **Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des etablierten und validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, dessen Gesamtscore (allgemeiner Gesundheitszustand) und Funktionsskalen für die Bewertung dieser Nutzenkategorie herangezogen wurden. Insgesamt wiesen Patienten unter Blinatumomab-Therapie über alle Messzeitpunkte innerhalb von zwei Behandlungszyklen in allen Funktionsskalen sowie hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustandes einen Vorteil gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm auf. Das Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung des allgemeinen Gesamtzustandes um zehn Punkte konnte unter Blinatumomab um 40 % reduziert werden (HR=0,60; 95 %-KI [0,42; 0,85];  $p=0,003$ ). Insgesamt wiesen sowohl ein Großteil der durchgeführten Responderanalysen als auch der unterstützenden Mittelwertdifferenzanalysen zur Darstellung der Veränderungen der Funktionsskalen im Zeitverlauf statistisch signifikante Vorteile für Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie auf.

### **Sicherheit**

Insgesamt konnte in der TOWER Studie trotz deutlich längerer Expositionsdauer unter Blinatumomab (89,0 Patientenjahre vs. 14,8 Patientenjahre im Vergleichsarm) ein vergleichbares Sicherheitsprofil beider Therapiearme beobachtet werden. So trat bei 98,5 % der Patienten im Blinatumomab-Arm bzw. 99,1 % der Patienten unter Chemotherapie ein unerwünschtes Ereignis (UE) nach Therapiebeginn auf (expositionsadjustierte Rate Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 4.615,7 vs. 13.763,5). 86,5 % der Blinatumomab-Patienten berichteten UE von Grad 3 CTCAE oder höher (91,7 % im Vergleichsarm; bzw. expositionsadjustierte Rate: 1.073,0 vs. 4.527,0), 12,4 % ein zum Therapieabbruch führendes UE (8,3 % im Vergleichsarm; bzw. expositionsadjustierte Rate: 44,9 vs. 87,8). Todesfälle aufgrund von UE ereigneten sich bei 19,1 % bzw. 17,4 % der Patienten (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; expositionsadjustierte Rate: 57,3 vs. 128,4).

UE von besonderem Interesse waren u. a. Neutropenien (Blinatumomab: 41,6 % vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 64,2 %), Infektionen (64,0 % vs. 72,5 %) und neurologische

---

<sup>2</sup> European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignisse (61,0 % vs. 49,5 %). Klinisch besonders relevant ist hierbei die Betrachtung eines Schweregrades von mindestens Grad 3 CTCAE. Während neurologische Ereignisse von mindestens Grad 3 CTCAE in vergleichbarer Häufigkeit auftraten (9,4 % vs. 8,3 %), kam es unter Blinatumomab deutlich seltener zu Neutropenien (37,8 % vs. 57,8 %) und Infektionen (34,1 % vs. 52,3 %) von mindestens Grad 3 CTCAE.

*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)*

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Ph <sup>-</sup> 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 – eine Erkrankung, die alle Altersgruppen betreffen kann – ist von einem rapiden Krankheitsverlauf und einer hohen Sterblichkeit geprägt. 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<sup>-</sup>).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten mit rezidivierender 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.

Das Hauptziel in der Versorgung von Rezidivpatienten – das Erreichen einer kompletten Remission, wenn möglich gefolgt von einer alloHSZT – konnte bislang nur selten erreicht werden. Durch Blinatumomab (einer zum Teil ambulant durchführbaren Therapie) können mehr Patienten mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie eine längere Überlebenszeit und deutlich häufiger eine komplette Remission erreichen, die Symptomlast der Erkrankung verringern und die Lebensqualität entsprechend steigern.

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

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer <sup>b</sup> [95 %-KI]	
<b>Mortalität</b>			
<b>OS</b>	7,7 Monate [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate [2,9; 5,3]	HR: 0,71 [0,55; 0,93]	<b>Beträchtlich</b>
<b>EFS</b>	0,0 Monate [n.b.; n.b.] <sup>c</sup> vs. 0,0 Monate [n.b.; n.b.] <sup>c</sup>	HR: 0,55 [0,43; 0,71]	<b>Erheblich</b>
<b>Morbidität</b>			
<b>Rate der CR / CRh / CRi<sup>a</sup></b>	43,9 % [37,9 %; 50,0 %] vs. 24,6 % [17,6 %; 32,8 %]	RR: 1,78 [1,29; 2,47] <i>Inv<sup>d</sup>. RR: 0,56 [0,40; 0,78]</i>	<b>Beträchtlich</b>
<b>Rate der CR<sup>a</sup></b>	33,6 % [28,0 %; 39,5 %] vs. 15,7 % [10,0 %; 23,0 %]	RR: 2,14 [1,40; 3,28] <i>Inv<sup>d</sup>. RR: 0,47 [0,30; 0,71]</i>	<b>Erheblich</b>
<b>MRD-Remissionsrate<sup>a</sup></b>	29,9 % [24,5 %; 35,7 %] vs. 14,2 % [8,8 %; 21,3 %]	RR: 2,11 [1,34; 3,32] <i>Inv<sup>d</sup>. RR: 0,47 [0,30; 0,75]</i>	<b>Erheblich</b>
<b>Komplette MRD- Remissionsrate<sup>a</sup></b>	23,6 % [18,7 %; 29,1 %] vs. 9,0 % [4,7 %; 15,1 %]	RR: 2,64 [1,48; 4,71] <i>Inv<sup>d</sup>. RR: 0,38 [0,21; 0,68]</i>	<b>Erheblich</b>
<b>Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen</b>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Kategorie Endpunkt</b>	<b>Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm</b>		<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
	<b>Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]</b>	<b>Effektschätzer<sup>b</sup> [95 %-KI]</b>	
Fatigue	1,0 Monate [0,5; 1,5] vs. 0,3 Monate [0,3; 0,5]	HR: 0,53 [0,40; 0,71]	<b>Erheblich</b>
Übelkeit und Erbrechen	4,2 Monate [3,1; 6,5] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,9]	HR: 0,36 [0,25; 0,51]	<b>Erheblich</b>
Schmerz	1,5 Monate [1,1; 2,0] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,54 [0,40; 0,73]	<b>Erheblich</b>
Atemnot	n.b. [n.b.; n.b.] vs. 2,3 Monate [1,2; n.b.]	HR: 0,59 [0,39; 0,87]	<b>Beträchtlich</b>
Appetitlosigkeit	3,1 Monate [2,3; 4,4] vs. 0,5 Monate [0,4; 1,0]	HR: 0,40 [0,28; 0,56]	<b>Erheblich</b>
Obstipation	n.b. [5,0; n.b.] vs. 1,7 Monate [1,0; n.b.]	HR: 0,48 [0,33; 0,71]	<b>Erheblich</b>
Diarrhö	6,0 Monate [3,4; n.b.] vs. 0,8 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,34 [0,23; 0,49]	<b>Erheblich</b>
<b>Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS Fragebogen</b>			
Summe der Einzelwertungen	3,2 Monate [1,5; 5,1] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,54 [0,38; 0,76]	<b>Beträchtlich</b>
Fatigue (Müdigkeit)	3,2 Monate [1,4; 11,5] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,1]	HR: 0,54 [0,39; 0,77]	<b>Beträchtlich</b>
Fatigue (Schwäche)	2,5 Monate [1,0; 11,5] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,49 [0,35; 0,68]	<b>Erheblich</b>
Hämatome	n.b. [8,1; n.b.] vs. 2,3 Monate [0,9; n.b.]	HR: 0,50 [0,33; 0,76]	<b>Beträchtlich</b>
Infektanfälligkeit	1,5 Monate [1,0; 3,0] vs. 0,6 Monate [0,5; 1,1]	HR: 0,65 [0,47; 0,90]	<b>Beträchtlich</b>
Appetitlosigkeit	1,4 Monate [1,0; 2,0] vs. 0,5 Monate [0,4; 1,4]	HR: 0,68 [0,49; 0,95]	<b>Gering</b>
Juckreiz	4,9 Monate [2,5; 6,0] vs. 2,3 Monate [0,9; n.b.]	HR: 0,62 [0,42; 0,92]	<b>Gering</b>
Atemnot	n.b. [5,0; n.b.] vs. 1,9 Monate [1,0; 2,6]	HR: 0,57 [0,38; 0,85]	<b>Beträchtlich</b>
<b>Lebensqualität</b>			
<b>Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen</b>			
Allgemeiner Ge- sundheitszustand	8,1 Monate [2,8; n.b.] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,60 [0,42; 0,85]	<b>Beträchtlich</b>
Körperliche Funktion	1,5 Monate [1,0; 3,1] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,69 [0,50; 0,95]	<b>Gering</b>
Rollenfunktion	1,0 Monate [0,6; 1,8] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,0]	HR: 0,60 [0,44; 0,81]	<b>Beträchtlich</b>
Emotionale Funktion	11,5 Monate [6,7; n.b.] vs. 2,8 Monate [1,5; n.b.]	HR: 0,61 [0,40; 0,93]	<b>Gering</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Kategorie Endpunkt</b>	<b>Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm</b>		<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
	<b>Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]</b>	<b>Effektschätzer<sup>b</sup> [95 %-KI]</b>	
Kognitive Funktion	2,0 Monate [1,4; 3,2] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,4]	HR: 0,67 [0,48; 0,92]	<b>Gering</b>
<b>Sicherheit</b>			
<b>UE nach Therapiebeginn</b>	98,5 % [96,2 %; 99,6 %] vs. 99,1 % [95,0 %; 100,0 %]	RR: 0,99 [0,97; 1,02]	<b>Kein zusätzlicher Schaden</b>
<b>UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn</b>	86,5 % [81,8 %; 90,4 %] vs. 91,7 % [84,9 %; 96,2 %]	RR: 0,94 [0,88; 1,02]	<b>Kein zusätzlicher Schaden</b>
<b>SUE nach Therapiebeginn</b>	61,8 % [55,7 %; 67,7 %] vs. 45,0 % [35,4 %; 54,8 %]	RR: 1,37 [1,09; 1,73]	<b>Zusatznutzen nicht nachgewiesen</b>
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn</b>	12,7 % [8,7 %; 16,9 %] vs. 8,3 % [3,8 %; 15,1 %]	RR: 1,50 [0,74; 3,02]	<b>Kein zusätzlicher Schaden</b>
<b>Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn</b>	19,1 % [14,6 %; 24,3 %] vs. 17,4 % [10,8 %; 25,9 %]	RR: 1,10 [0,68; 1,77]	<b>Kein zusätzlicher Schaden</b>

a: Innerhalb von zwei Behandlungszyklen.

b: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).

c: Entsprechend der Empfehlung der EMA wurden Patienten, die innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen keine komplette Remission (CR / CRh / CRi) erreichen konnten, als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag (entspricht Monat 0) zugeordnet. Daher ist das 95 %-KI nicht bestimmbar.

d: Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts, basierend auf den Allgemeinen Methoden, Version 4.2 wurde der Effektschätzer relatives Risiko (RR) invertiert.

ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EFS: ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; inv. RR: invertiertes RR; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Blinatumomab, ein BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist die erste innovative Therapie für Patienten mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL, die in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Vor Markteinführung von Blinatumomab konnten Patienten lediglich mit intensiver, meist hochtoxischer Salvage-Chemotherapie, palliativ oder im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Blinatumomab trägt maßgeblich dazu bei, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser seltenen, lebensbedrohlichen Erkrankung zu decken.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup> 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:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Nahezu Verdoppelung des Überlebens unter Blinatumomab (7,7 Monate vs. 4,0 Monate unter Chemotherapie im Vergleichsarm), sowie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 %.
- Verbesserung der allgemeinen und krankheitsbedingten Symptome, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die zum ersten Mal in einer Phase III-Studie im Indikationsfeld der ALL untersucht wurden.
- Hohe Rate an Patienten mit kompletter Remission (CR / CRh / CRi) unter Blinatumomab (43,9 % vs. 24,6 % unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm) und damit Linderung bzw. Verschwinden krankheitsspezifischer Symptome.
- Hohe MRD-Remissionsrate und damit ein besonders tiefes Therapieansprechen und folglich eine Reduktion der Krankheitslast bei 29,9 % der Patienten (vs. 14,2 % unter Chemotherapie im Vergleichsarm), sowie eine hohe komplette MRD-Remissionsrate bei über 23 % der Patienten, deren leukämische Blasten unterhalb der Nachweisgrenze lagen (23,6 % vs. 9,0 %).
- Blinatumomab weist im Vergleich zur Chemotherapie eine deutlich bessere Wirksamkeit bei vergleichsweise guter Verträglichkeit auf, obwohl die Patienten unter Blinatumomab eine signifikant längere Expositionsdauer aufwiesen (89,0 Patientenjahre vs. 14,8 Patientenjahre). Das Sicherheitsprofil von Blinatumomab in der TOWER-Studie war konsistent zu dem aus der Zulassungsstudie.
- Wichtige UE von mindestens Grad 3 CTCAE (bspw. Neutropenien oder Infektionen) traten unter Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie seltener auf.
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: zwölf der Zentren und insgesamt 41 der eingeschlossenen Patienten (10,1 %) in Studie 00103311 (TOWER) und 24 % der Zentren in Zulassungsstudie MT103-211 stammen aus Deutschland.

Bei der Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame immunonkologische Therapieoption zur Verfügung, die ihr Überleben verlängert, die krankheitsbedingten schwerwiegenden Symptome abschwächt, die Erkrankung spürbar lindert und somit ihre Chance auf Heilung im Vergleich zur bisherigen Salvage-Chemotherapie bei vergleichbarer Verträglichkeit 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<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL zugelassen. Diese lebensbedrohlich erkrankten Patienten stellen damit die Zielpopulation von Blinatumomab dar.

Das Ziel der Therapie bei Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL-Patienten ist das Erreichen einer kompletten Remission, die die Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung darstellt. Vor Markteinführung von Blinatumomab konnte eine Remission nur mit hochtoxischen Chemotherapie-Regimen oder im Rahmen von klinischen Studien erzielt werden. Im fortgeschrittenen Lebensalter war 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)*

Vor Markteinführung von Blinatumomab bestand ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf in dieser schwer zu behandelnden, intensiv vortherapierten Patientenpopulation, da es keine etablierte, wirksame Therapieoption für Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL in Deutschland gab. Alle bis dato verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten gingen nur mit niedrigen Remissions-Raten, hohen Nebenwirkungsraten und einem in der Regel sehr kurzen Überleben einher. Seit Markteinführung stellt die Therapie mit Blinatumomab eine zusätzliche Behandlungsoption für diese Patienten dar, welche bis dato lediglich folgende Therapieoptionen hatten: Salvage-Chemotherapie, palliative Therapiekonzepte, Teilnahme an klinischen Studien.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Wahl der Therapie wird u.a. durch die Vortherapie, die Dauer der ersten Remission, Risikofaktoren (u.a. MRD-Status) und die Spenderverfügbarkeit beeinflusst. Die alloHSZT ist gegenwärtig der einzige kurative Behandlungsansatz bei Patienten mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL; Eine Voraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT ist ein vertretbares biologisches Alter, welches den Einsatz dieser maximalen, myeloablativen Chemotherapie und anschließenden HSZT trotz des Risikos, an den Nebenwirkungen dieser aggressiven Therapie zu versterben, rechtfertigt. Das Erreichen einer stabilen CR ist eine weitere Voraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT. Aufgrund der sehr limitierten Wirksamkeit aller bislang verfügbaren Therapien war das Erreichen einer CR für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) Erkrankung nur selten möglich. Mit Blinatumomab wird die Chance auf Heilung erhöht, da mehr Patienten als bisher eine CR erreichen. 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 unter besserer Lebensqualität 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Ph <sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL	57 bis 162

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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit Ph <sup>r/r</sup> B-Vorläufer ALL	Erwachsene mit Ph <sup>r/r</sup> B-Vorläufer ALL	Beträchtlich	57 bis 162
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		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit Ph r/r B-Vorläufer ALL	Erwachsene mit Ph r/r B-Vorläufer ALL	1,54 Zyklen (39 DSF) <sup>b, c</sup> : 104.079,69 €	1,54 Zyklen (39 DSF) <sup>b, c</sup> : 5.932.542,33 € bis 16.860.909,78 € <sup>d</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh\*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO<sup>®</sup> als Konsolidierungstherapie erhalten. Entsprechend der Ergebnisse einer Amgen-internen Berechnung ergibt sich im Kalenderjahr 2016 eine mittlere Anzahl von 1,54 Zyklen je Patient. Diese Berechnung bildet sowohl den stationären als auch ambulanten Einsatz von BLINCYTO<sup>®</sup> ab. Es ist davon auszugehen, dass es deshalb zu einer Überschätzung der AMNOG-relevanten Kosten kommt. Basierend auf dieser Berechnung stellt die Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar.

c: Im ersten Behandlungszyklus für 28 Behandlungstage kommen 24 DSF zum Einsatz. Nachfolgende 0,54 Behandlungszyklen entsprechen 15 Behandlungstagen zu je 1 DSF. In Summe ergeben sich somit 39 DSF für den Gesamtverbrauch.

d: Die untere Grenze der Kostendarstellung bezieht sich auf 57 Patienten, die obere Grenze basiert auf 162 Patienten, jeweils für 1,54 Zyklen (39 DSF).

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)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
5.932.542,33 €bis 16.860.909,78 €

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit Ph <sup>r/r</sup> B-Vorläufer ALL	Erwachsene mit Ph <sup>r/r</sup> B-Vorläufer ALL	1,54 Zyklen (39 DSF) <sup>b, c</sup> : 104.079,69 €	1,54 Zyklen (39 DSF) <sup>b, c</sup> : 5.932.542,33 €bis 16.860.909,78 € <sup>d</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh\*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO<sup>®</sup> als Konsolidierungstherapie erhalten. Entsprechend der Ergebnisse einer Amgen-internen Berechnung ergibt sich im Kalenderjahr 2016 eine mittlere Anzahl von 1,54 Zyklen je Patient. Diese Berechnung bildet sowohl den stationären als auch ambulanten Einsatz von BLINCYTO<sup>®</sup> ab. Es ist davon auszugehen, dass es deshalb zu einer Überschätzung der AMNOG-relevanten Kosten kommt. Basierend auf dieser Berechnung stellt die Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar.

c: Im ersten Behandlungszyklus für 28 Behandlungstage kommen 24 DSF zum Einsatz. Nachfolgende 0,54 Behandlungszyklen entsprechen 15 Behandlungstagen zu je 1 DSF. In Summe ergeben sich somit 39 DSF für den Gesamtverbrauch.

d: Die untere Grenze der Kostendarstellung bezieht sich auf 57 Patienten, die obere Grenze basiert auf 162 Patienten, jeweils für 1,54 Zyklen (39 DSF).

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)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
5.932.542,33 €bis 16.860.909,78 €

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 <sup>a</sup>	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 28 Tage. Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges behandlungsfreies Intervall getrennt. Eine temporäre Unterbrechung oder Abbruch der BLINCYTO<sup>®</sup>-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender Toxizitäten zu erwägen: neurologische Ereignisse, Infektionen, Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, erhöhte Leberenzyme und Pankreatitis. 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<sup>®</sup>-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.

Patienten sollten hinsichtlich verschiedener Laborparameter (einschließlich Blutbild, Leberenzyme), bezüglich Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse (z. B. Schriebtest), Infektionen, Infusionsreaktionen, Tumorlyse-Syndrom (einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts), Pankreatitis und progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) überwacht werden.

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<sup>®</sup> 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“**

Am 28. November 2016 hat der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der Wirksamkeitsstudie TOWER (00103311) innerhalb des festgelegten Zeitrahmens bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eingereicht. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist dieses Bewertungsverfahren noch nicht abgeschlossen.