

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 (Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 7. Dezember 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 10. Oktober 2017 (BAnz AT 20.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Blinatumomab in der Fassung des Beschlusses vom 2. Juli 2016 (BAnz AT 20.07.2016 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Blinatumomab wie folgt ergänzt:

Blinatumomab

Beschluss vom: 7. Dezember 2017

In Kraft getreten am: 7. Dezember 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. November 2015):

BLINCYTO wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Blinatumomab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

beträchtlich

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie 00103311 (TOWER)¹: Blinatumomab vs. Standard-of-Care (SOC)-Chemotherapie²

| Endpunkt | Interventionsgruppe Blinatumomab | | Kontrollgruppe SOC-Chemotherapie | | Intervention vs. Kontrolle |
|----------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|--|
| | N | Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben (OS) | | | | | |
| | 271 | 7,7 [5,6; 9,6] 164 (60,5) | 134 | 4,0 [2,9; 5,3] 87 (64,9) | 0,71 [0,55; 0,93] 0,012 3,7 Monate |

| Endpunkt | Interventionsgruppe Blinatumomab | | Kontrollgruppe SOC-Chemotherapie | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|--|
| | N | <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert |
| Morbidität | | | | | |
| Rate der CR/CRh/CRi während der ersten zwei Behandlungszyklen ^b | | | | | |
| | 271 | 119 (43,9) | 134 | 33 (24,6) | 1,78 [1,29; 2,47] < 0,001 |
| Rate der CR während der ersten zwei Behandlungszyklen | | | | | |
| | 271 | 91 (33,6) | 134 | 21 (15,7) | 2,14 [1,40; 3,28] < 0,001 |
| Rate der MRD-Remission während der ersten zwei Behandlungszyklen ^c | | | | | |
| | 271 | 81 (29,9) | 134 | 19 (14,2) | 2,11 [1,34; 3,32] < 0,001 |
| Rate der Patienten, die Post-Baseline eine alloHSZT erhielten | | | | | |
| | 271 | 65 (24,0) | 134 | 32 (23,9) | 1,00 [0,69; 1,45] 0,98 |

(Fortsetzung)

¹ Soweit nicht anders angegeben, Daten aus: Nutzenbewertung des G-BA vom 15. September 2017

² Die SOC-Chemotherapie bestand aus einer von vier präspezifizierten Optionen: A) FLAG (Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor) ± Anthracyclin-basierte Therapie oder B) HiDAC-basierte Therapie mit Cytarabin ≥ 1 g/m²/Tag ± Anthracycline und/oder in Kombination mit anderen Präparaten oder C) HDMTX-basierte Therapie (z. B. MTX 500 mg/m² bis 3 g/m² in Kombination mit anderen Präparaten) oder D) Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage oder Clofarabin-basierte Therapie mit 20 mg/m²/Tag für bis zu 5 Tage.

| Endpunkt | Interventionsgruppe Blinatumomab | | Kontrollgruppe SOC-Chemotherapie | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | N | Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert |
| Morbidität | | | | | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung) | | | | | |
| <i>Keine verwertbaren Daten</i> | | | | | |
| Symptomatik (ALLSS – Zeit bis zur Verschlechterung) | | | | | |
| <i>Keine verwertbaren Daten</i> | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung) | | | | | |
| <i>Keine verwertbaren Daten</i> | | | | | |

| Endpunkt | Interventionsgruppe Blinatumomab | | Kontrollgruppe SOC-Chemotherapie | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|---|
| | N | <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert |
| Nebenwirkungen – unadjustierte Raten^d | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | | | | | |
| UE | 267 | 263 (98,5) | 109 | 108 (99,1) | 0,99 [0,97; 1,02] 1,000 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 267 | 231 (86,5) | 109 | 100 (91,7) | 0,94 [0,88; 1,02] 0,157 |
| Schwerwiegende UE (SUE) | 267 | 165 (61,8) | 109 | 49 (45,0) | 1,37 [1,09; 1,73] 0,003 |
| Therapieabbruch aufgrund von UE | 267 | 33 (12,4) | 109 | 9 (8,3) | 1,50 [0,74; 3,02] 0,252 |
| UE von besonderem Interesse | | | | | |
| Neurologische Ereignisse | 267 | 163 (61,0) | 109 | 54 (49,5) | 1,23 [1,00; 1,52] 0,054 |
| CRS | 267 | 43 (16,1) | 109 | 0 | n.b. ^e |
| Infusionsreaktion | 267 | 91 (34,1) | 109 | 9 (8,3) | 4,13 [2,16; 7,89] < 0,001 |
| Infektionen | 267 | 171 (64,0) | 109 | 79 (72,5) | 0,88 [0,76; 1,02] 0,098 |

(Fortsetzung)

| Endpunkt | Interventionsgruppe Blinatumomab | | Kontrollgruppe SOC-Chemotherapie | | Intervention vs. Kontrolle |
|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert |
| Erhöhte Leberwerte | 267 | 58 (21,7) | 109 | 27 (24,8) | 0,88 [0,59; 1,31] 0,519 |
| Neutropenie | 267 | 111 (41,6) | 109 | 70 (64,2) | 0,65 [0,53; 0,79] < 0,001 |
| Medikationsfehler | 267 | 12 (4,5) | 109 | 0 | n.b. ^e |
| Zytopenie | 267 | 160 (59,9) | 109 | 79 (72,5) | 0,83 [0,71; 0,96] 0,014 |

| Endpunkt | Interventionsgruppe Blinatumomab (N = 276) | | | Kontrollgruppe SOC-Chemotherapie (N = 109) | | | Interventio n vs. Kontrolle |
|----------|--|--|---|--|--|---|--|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Expo- sitions- zeit ^f | Expo.- adj. Risiko- schät- zer [95 %- KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Expo- sitions- zeit ^f | Expo.- adj. Risiko- schät- zer [95 %- KI] | Risk Ratio [95 %-KI] p-Wert ^g |

Nebenwirkungen – Expositionszeitadjustierung auf Patientenebene^h

Unerwünschte Ereignisse (UE)

| | | | | | | | |
|------------------------------------|---------------|--------|----------------------------|---------------|-------|----------------------------|---------------------------------|
| UE | 263 (98,5) | 1 178 | 0,22 [0,20; 0,25] | 108 (99,1) | 339 | 0,32 [0,26; 0,38] | 0,70 [0,56; 0,88] 0,002 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 231 (86,5) | 6 532 | 0,04 [0,03; 0,04] | 100 (91,7) | 919 | 0,11 [0,09; 0,13] | 0,33 [0,26; 0,41] < 0,001 |
| Schwerwiegende UE (SUE) | 165 (61,8) | 16 022 | 0,01 [0,01; 0,01] | 49 (45,0) | 2 128 | 0,02 [0,02; 0,03] | 0,45 [0,33; 0,62] < 0,001 |
| Therapieabbruch aufgrund von UE | 33 (12,4) | 25 083 | 0,001 [0,001; 0,002] | 9 (8,3) | 2 172 | 0,004 (0,002; 0,008] | 0,32 [0,15; 0,66] 0,002 |

a Stratifikationsfaktoren sind: Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage Therapie (ja vs. nein) sowie vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).

b Für 65 Patienten (48,5 %) im SOC-Chemotherapie-Arm und 68 Patienten (25,1 %) im Blinatumomab-Arm fehlten Post-Baseline-Angaben zu CR/CRh/CRi. Für diese Patienten wurde von einem Nichtansprechen ausgegangen und die Werte entsprechend imputiert. Da Tod hauptsächlicher Grund für einen Studienabbruch war und sich die Sterberaten bis zum Ende des 2. Zyklus (rund 3 Monate) um ca. 10 % unterschieden sind die hohen Unterschiede von fehlenden Post-Baseline-Angaben nicht nachvollziehbar bzw. die Imputationsmethode kann zu potentiell verzerrten Ergebnissen zugunsten von Blinatumomab führen.

c Für 65 Patienten (48,5 %) im SOC-Chemotherapie-Arm und 105 Patienten (38,7 %) im Blinatumomab-Arm fehlten Post-Baseline-Angaben zur MRD-Remission. Für diese Patienten wurde von einem Nichtansprechen ausgegangen und die Werte entsprechend imputiert.

d Daten aus dem Amendment zur Nutzenbewertung vom 8. November 2017. Es liegen unterschiedlich lange Expositionsdauern vor: die Behandlungsdauer und die damit verbundene Expositionsdauer bezogen auf Patientenjahre ist im Blinatumomab-Arm (89,0 Jahre) länger als im Kontrollarm (14,8 Jahre).

e Aufgrund der geringen Fallzahl im SOC-Chemotherapie-Arm wurde kein Effektschätzer berechnet.

(Fortsetzung)

- f Summe der Zeiten bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms. Wenn ein Patient kein Ereignis aufweist, geht die gesamte Expositionszeit bis zur Beendigung der Studie bzw. bis zum Abbruch der Therapie in die Summe ein.
- g p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson log-linear-Modells.
- h Daten aus dem Amendment zur Nutzenbewertung vom 8. November 2017. Laut pharmazeutischem Unternehmer liegt den Angaben zur Inzidenzdichte die Annahme einer gleichmäßigen Verteilung der UE über die Zeit zugrunde. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse wurden für diese Auswertung definiert als jedes UE zwischen der ersten Dosierung und 30 Tagen nach der letztmaligen Dosierung der Studienmedikation oder dem geplanten Safety Follow-up Besuch, je nachdem was zuletzt eintrat.
- Verwendete Abkürzungen: ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; CRh: komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: komplette Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes; CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 60 – 170 Patienten

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: 21. November 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003731/WC500198228.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

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 Patientenerinnerungskarte zur Verfügung zu stellen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--------------------------|----------------------------------|
| Blinatumomab | 362 944,56 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.11.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|----------------------------|---|--------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. Zyklus: Tag 1 – 7 | | | | | |
| Blinatumomab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 2 | 2 | 142 € |
| 1. Zyklus: Tag 8 – 28 | | | | | |
| Blinatumomab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 6 | 6 | 426 € |
| 2. – 5. Zyklus: Tag 1 – 28 | | | | | |
| Blinatumomab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 7 | 28 | 1 988 € |

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. Dezember 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken