

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

#### **Blinatumomab**

#### **(neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter)**

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 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 18. Juli 2019 (BAnz AT 18.10.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Blinatumomab gemäß dem Beschluss vom 7. Dezember 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Blinatumomab**

Beschluss vom: 15. August 2019

In Kraft getreten am: 15. August 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):**

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

### **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 11 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.

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

Nicht quantifizierbar

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

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

**Studie MT103-205****Mortalität**

<b>Gesamtüberleben</b>	<b>FAS<sup>a</sup> N = 70</b>
Todesfälle, n (%)	48 (68,6)
Überlebensdauer (Monate) Median [95%-KI]	7,5 [4,0; 11,8]

**Morbidität**

<b>Komplettremission</b>	<b>FAS<sup>a</sup> N = 70</b>
Komplettremission <sup>b</sup> innerhalb der ersten 2 Zyklen, n ((%) [95 %-KI])	27 ((38,6) [27,2; 51,0])
CR	12 (17,1)
CRh	11 (15,7)
Komplettremission ohne vollständige oder partielle Erholung des peripheren Blutbildes	4 (5,7)
<b>MRD-Remission</b>	<b>FAS<sup>a</sup> N = 70</b>
Patienten ohne MRD-Messung, n (%)	8 (11,4)
Patienten mit MRD-Remission <sup>d</sup> innerhalb der ersten 2 Zyklen, n (%) [95%-KI]	15 (21,4) [12,5; 32,9]
Patienten mit kompletter MRD-Remission <sup>e</sup> innerhalb der ersten 2 Zyklen, n (%) [95%-KI]	15 (21,4) [12,5; 32,9]

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Nicht erhoben.

**Nebenwirkungen**

<b>Sicherheit<sup>f</sup></b>	<b>FAS<sup>a</sup> N = 70</b>
UE, n (%)	70 (100)
UE CTCAE-Grad $\geq$ 3, n (%)	61 (87,1)
SUE, n (%)	39 (55,7)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Mai 2019), sofern nicht anders indiziert.

<b>Sicherheit<sup>f</sup></b>	<b>FAS<sup>a</sup> N = 70</b>
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	4 (5,7)
<b>Spezifische UE (SOC, PT)</b>	
<i>UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und Inzidenz <math>\geq 5</math> %, n (%)</i>	
Infektionen und Infestationen	18 (25,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	38 (54,3)
Anämie	25 (35,7)
Thrombozytopenie	15 (21,4)
Febrile Neutropenie	12 (17,1)
Neutropenie	12 (17,1)
Leukopenie	7 (10,0)
Erkrankungen des Immunsystems	6 (8,6)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	4 (5,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (21,4)
Hypokaliämie	12 (17,1)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (8,6)
Vaskuläre Erkrankungen	4 (5,7)
Hypertonie	4 (5,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	9 (12,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (8,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (5,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (18,6)
Pyrexie	10 (14,3)
Untersuchungen	24 (34,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	11 (15,7)
Neutrophilenzahl vermindert	9 (12,9)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	8 (11,4)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (14,3)
Leukozytenzahl vermindert	7 (10,0)
<i>SUE mit Inzidenz <math>\geq 5</math> %, n (%)</i>	
Infektionen und Infestationen	15 (21,4)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	8 (11,4)
Febrile Neutropenie	8 (11,4)
Erkrankungen des Immunsystems	5 (7,1)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	4 (5,7)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (8,6)

<b>Sicherheit<sup>f</sup></b>	<b>FAS<sup>a</sup> N = 70</b>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	6 (8,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (5,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (17,1)
Pyrexie	8 (11,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (7,1)
<p><sup>a</sup> Gepoolte FAS-Population aus Phase I (n = 26) und II (n = 44)</p> <p><sup>b</sup> Der Endpunkt Komplettremission beinhaltet folgende 3 Definitionen: CR, CRh und Komplettremission ohne vollständige oder partielle Erholung des peripheren Blutbildes.</p> <p><sup>c</sup> Zweiseitiges exaktes 95%-Konfidenzintervall</p> <p><sup>d</sup> Definiert als MRD-Remissionsrate unter <math>10^{-4}</math> innerhalb von 2 Behandlungszyklen, gemessen mittels PCR oder Durchflusszytometrie.</p> <p><sup>e</sup> Definiert als MRD-Remissionsrate unterhalb der Nachweisgrenze innerhalb von 2 Behandlungszyklen, gemessen mittels PCR oder Durchflusszytometrie.</p> <p><sup>f</sup> UE traten auf zwischen dem Start der Therapie mit Blinatumomab bis 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während der Core-Study oder UE traten auf zwischen dem Start der Re-Therapie mit Blinatumomab und 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während der Re-Therapie.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  CR = Komplettremission mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes; CRh = Komplettremission mit partieller Erholung des peripheren Blutbildes; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; MRD = Minimale Resterkrankung; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PCR = Polymerase-Kettenreaktion; PT = Preferred Term; UE = Unerwünscht(e) Ereignis(se); SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegende UE</p>	

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

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

ca. 30 bis 80 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Blinatumomab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Mai 2019):

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

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

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

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Induktionstherapie	49.712,55 € - 136.055,40 € <sup>2</sup>
Konsolidierungstherapie	0 € - 219.781,80 € <sup>3</sup>
Gesamt	49.712,55 € - 355.837,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Blinatumomab	a	71 €	Kind einjährig: Zyklus 1: 9 Zyklus 2 - 5: je 10	Kind einjährig: Induktion 19 Konsolidierung 0 - 30	Kind einjährig: 1.349 € - 4.189 €
			17- jährig: Zyklus 1: 9 Zyklus 2 - 5: je 7	Kind 17- jährig: Induktion 16 Konsolidierung 0 - 21	Kind 17- jährig: 1.136 € - 2.627 €
a: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern					

<sup>2</sup> Spanne unter Berücksichtigung der Kosten für 2 Zyklen einer Induktionstherapie bei einem einjährigen und einem 17-jährigen Kind.

<sup>3</sup> Spanne unter Berücksichtigung der Kosten für 0 Zyklen einer Konsolidierungstherapie und 3 Zyklen einer Konsolidierungstherapie bei einem 17-jährigen Kind.

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken