

# 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, MRD-positive Patienten)**

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 15. August 2019 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 18. Januar 2019):**

BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %.

#### **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.

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

Nicht quantifizierbar

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

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %

---

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

**Studie MT103-203 (BLAST)**

**Mortalität**

<b>Gesamtüberleben<sup>b</sup></b>	<b>N = 110<sup>a</sup></b>
Todesfälle, n (%)	62 (56,4)
Überlebensdauer (Monate) Median [95%-KI]	36,5 [22,0; n. e.]
<i>Kaplan-Meier-Schätzer</i>	
nach 60 Monaten [95%-KI]	0,43 [0,34; 0,52]

**Morbidität**

<b>MRD-Remission</b>	<b>N = 113<sup>c</sup></b>
Komplette MRD-Remission, n (%) [95%-KI]	88 (77,9) [69,1; 85,1]
<b>EQ-5D VAS<sup>b, d</sup></b>	<b>N = 103</b>
<i>Absolute Veränderung Behandlungszyklus 1 zu Baseline<sup>e</sup></i>	
Mittelwert (SD)	4,33 (21,17)
Median (min; max)	2,00 (-72,00; 90,80)
<b>EORTC QLQ-C30<sup>b, f</sup></b>	<b>N = 102</b>
<i>Absolute Veränderung Behandlungszyklus 1 zu Baseline</i>	
Fatigue <sup>g</sup>	Mittelwert (SD) Median (min; max)
	-0,50 (23,33) 0,00 (-66,67; 66,67)
Übelkeit und Erbrechen <sup>g</sup>	
	-0,56 (12,92) 0,00 (-66,67; 33,33)
Schmerz <sup>g</sup>	
	-2,25 (23,19) 0,00 (-83,33; 50,00)
Atemnot <sup>h</sup>	
	-2,65 (26,37) 0,00 (-100,00; 66,67)
Insomnie <sup>g</sup>	
	-0,75 (28,86) 0,00 (-66,67; 100,00)
Appetitlosigkeit <sup>g</sup>	
	-1,87 (28,14) 0,00 (-66,67; 100,00)
Obstipation <sup>h</sup>	
	0,38 (11,85)

	0,00 (-66,67; 33,33)
Diarrhö <sup>h</sup>	
	1,52 (25,73) 0,00 (-100,00; 100,00)

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

<b>EORTC QLQ-C30<sup>i</sup></b>	<b>N = 102</b>
<i>Absolute Veränderung Behandlungszyklus 1 zu Baseline</i>	Mittelwert (SD) Median (min; max)
Allgemeiner Gesundheitszustand <sup>h</sup>	
	2,46 (18,49) 0,00 (-50,00; 58,33)
Körperliche Funktion <sup>g</sup>	
	0,30 (12,49) 0,00 (-33,33; 46,67)
Kognitive Funktion <sup>h</sup>	
	-1,70 (16,19) 0,00 (-50,00; 50,00)
Emotionale Funktion <sup>h</sup>	
	4,20 (20,45) 0,00 (-66,67; 83,33)
Soziale Funktion <sup>h</sup>	
	10,42 (31,80) 0,00 (-100,00; 100,00)
Rollenfunktion <sup>h</sup>	
	-3,98 (30,01) 0,00 (-83,33; 100,00)

**Nebenwirkungen**

<b>Sicherheit<sup>1</sup></b>	<b>N = 116</b>
<b>Gesamtraten</b>	
UE, n (%)	116 (100)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$ , n (%)	71 (61,2)
SUE, n (%)	73 (62,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	20 (17,2)
<b>Spezifische UE (SOC, PT)</b>	
<i>UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und Inzidenz <math>\geq 5</math> %, n (%)</i>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (24,1)
Leukopenie	7 (6,0)
Neutropenie	18 (15,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (12,9)
Fieber	9 (7,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (10,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (5,2)
Untersuchungen	21 (18,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (5,2)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (13,8)
Tremor	6 (5,2)
<i>SUE mit Inzidenz <math>\geq 5</math> %, n (%)</i>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (6,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (21,6)
Fieber	17 (14,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (12,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (9,5)
Untersuchungen	9 (7,8)
Erkrankungen des Nervensystems	26 (22,4)
Enzephalopathie	6 (5,2)
Tremor	8 (6,9)
Aphasie	6 (5,2)

<b>Sicherheit<sup>l</sup></b>	<b>N = 116</b>
<p><sup>a</sup> Dies entspricht der Population Key Sec EP FAS. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten des FAS, die sich zu Behandlungsbeginn in einer hämatologischen Remission befanden, ausgenommen Ph-positive Personen.</p> <p><sup>b</sup> Datenschnitt: 07.01.2019; EQ-5D FAS bzw. QLQ-C30 FAS</p> <p><sup>c</sup> Population des Prim EP FAS umfasst alle Patientinnen und Patienten mit einem Immunglobulin TCR PCR MRD Assay mit einer Mindestsensitivität von <math>10^{-4}</math> durch ein zentrales Labor bei Baseline.</p> <p><sup>d</sup> Skala: 0–100; höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand</p> <p><sup>e</sup> n = 87</p> <p><sup>f</sup> Skalen: 0–100; für die Skalen "Fatigue", "Übelkeit und Erbrechen", "Schmerz", "Atemnot", "Insomnie", "Appetitlosigkeit", "Obstipation" sowie "Diarrhö" entsprechen höhere Werte einer schwereren Symptomatik.</p> <p><sup>g</sup> n = 89</p> <p><sup>h</sup> n = 88</p> <p><sup>i</sup> Skalen: 0–100; für die Skalen "Allgemeinzustand/Lebensqualität", "Körperliche Funktion", "Kognitive Funktion", "Emotionale Funktion", "Soziale Funktion" sowie "Rollenfunktion" entsprechen höhere Werte einem besseren Zustand bzw. einer besseren Funktion. Für die Skala "Finanzielle Schwierigkeiten" entsprechen höhere Werte größeren Schwierigkeiten.</p> <p><sup>j</sup> Datenschnitt: 05.08.2015</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D = EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; MRD = Minimale Resterkrankung; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; PCR = Polymerase-Kettenreaktion; PT = Preferred Term; UE = Unerwünscht(e) Ereignis(se); SD = Standardabweichung; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegende UE; VAS = Visuelle Analogskala</p>	

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

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %

ca. 40 bis 110 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 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:

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Blinatumomab	73.260,60 € - 293.042,40 €

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 €	7	Induktion 7 Konsolidierung 0 - 21	497 € - 1.988 €

a: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern

**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