

Beschluss

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

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refraktär, Ph+ CD19+)

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juli 2021 (BAnz AT 13.08.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Blinatumomab gemäß dem Beschluss vom 15.08.2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Blinatumomab

Beschluss vom: 15. Juli 2021

In Kraft getreten am: 15. Juli 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Dezember 2020):

Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Vorläufer ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Vorläufer ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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. Halbsatz 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) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Blinatumomab:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|----------------------------|
| Mortalität | n.b. | nicht bewertbar |
| Morbidität | n.b. | nicht bewertbar |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen | n.b. | nicht bewertbar |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

Studie 20100216 (ALCANTARA): Einarmige, multizentrische Phase-II-Studie

Finaler Datenschnitt vom 06.01.2017, Full Analysis Set

Mortalität

| Endpunkt | ALCANTARA N=45 ^a |
|-----------------|--|
| | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> |
| Gesamtüberleben | 9,0 [5,7; 13,5] 37 (82,2) |

Morbidität

| | <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Komplette Remission | |
| CR nach 2 Behandlungszyklen | 14 (31,1) |

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Mai 2021) sofern nicht anders indiziert.

| | |
|--|-----------|
| CR/CRh nach 2 Behandlungszyklen | 16 (35,6) |
| CR/CRh/CRi nach 2 Behandlungszyklen | 18 (40,0) |
| MRD-Remission | |
| MRD-Remission nach 2 Behandlungszyklen | 18 (40,0) |
| Komplette MRD-Remission | 18 (40,0) |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| |
|-----------------------------------|
| |
| <i>Es liegen keine Daten vor.</i> |

Nebenwirkungen

| Endpunkt | ALCANTARA N=45 |
|---|------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n (%) |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt | 45 (100) |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | 28 (62,2) |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) | 38 (84,4) |
| UE, das zum Studienabbruch führte | 3 (6,7) |
| UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5% | |
| SOC | |
| PT | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 28 (62,2) |
| Febrile Neutropenie | 12 (26,7) |
| Thrombozytopenie | 10 (22,2) |
| Anämie | 7 (15,6) |
| Leukozytose | 3 (6,7) |
| Neutropenie | 3 (6,7) |
| Herzerkrankungen | 3 (6,7) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 3 (6,7) |

| | |
|---|-----------|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 11 (24,4) |
| Pyrexie | 5 (11,1) |
| Schmerzen | 4 (8,9) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 11 (24,4) |
| Sepsis | 4 (8,9) |
| Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt | 3 (6,7) |
| Untersuchungen | 9 (20,0) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | 5 (11,1) |
| Aspartat-Aminotransferase erhöht | 5 (11,1) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 5 (11,1) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 6 (13,3) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 7 (15,6) |
| Kopfschmerz | 3 (6,7) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 5 (11,1) |
| Gefäßerkrankungen | 4 (8,9) |
| SUE mit einer Inzidenz \geq 5% | |
| SOC | |
| PT | |
| Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems | 8 (17,8) |
| Febrile Neutropenie | 4 (8,9) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 6 (13,3) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 9 (20,0) |
| Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt | 3 (6,7) |
| Sepsis | 3 (6,7) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 3 (6,7) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 7 (15,6) |
| Tremor | 3 (6,7) |

| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 3 (6,7) | | |
|--|-------------------------------|-------------------------|--------------|
| UE von besonderem Interesse | | | |
| | Jeglicher CTCAE-Grad n (%) | CTCAE-Grad ≥ 3 n (%) | SUE n (%) |
| Akute Pankreatitis ^b | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hämatopoetische Zytopenie ^b | 29 (64,4) | 24 (53,3) | 4 (8,9) |
| Kapillarlecksyndrom ^c | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Neurologische Ereignisse ^d | 28 (62,2) | 6 (13,3) | 6 (13,3) |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom ^c | 4 (8,9) | 0 (0) | 1 (2,2) |
| Erniedrigte Immunglobulinwerte ^c | 4 (8,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Erhöhte Leberwerte ^e | 8 (17,8) | 6 (13,3) | 1 (2,2) |
| Immunogenität | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Infektionen ^f | 22 (48,9) | 11 (24,4) | 9 (20,0) |
| Infusionsreaktion ^c unter Berücksichtigung der Infusionsdauer | 21 (46,7) | 3 (6,7) | 1 (2,2) |
| Infusionsreaktion ^c ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer | 22 (48,9) | 3 (6,7) | 1 (2,2) |
| Lymphopenie ^c | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Medikationsfehler ^g | 2 (4,4) | 0 (0) | 2 (4,4) |
| Neutropenie ^c | 21 (46,7) | 15 (33,3) | 4 (8,9) |
| Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ^g | 1 (2,2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Tumorlyse-Syndrom ^b | 1 (2,2) | 1 (2,2) | 1 (2,2) |

^a Full Analysis Set
^b SMQ, enge Suche
^c MedDRA-Abfrage des Sponsors, enge Suche
^d MedDRA-Abfrage des Sponsors, alle Terms
^e SMQ Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome
^f Systemorganklasse
^g MedDRA-Abfrage des Sponsors, breite Suche

Verwendete Abkürzungen:
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SMQ = Standardised MedDRA Queries

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

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

ca. 5 - 10 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: 28. Mai 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab soll 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-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Blinatumomab | |
| Induktion | 129 382,76 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|--------------------------|------------------------------|
| Konsolidierung | 0 € - 209 002,92 € |
| Gesamt: | 129 382,76 € - 338 385,68 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

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 | Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | Zyklus 1: 9 Zyklus 2 - 5: je 7 | Induktion: 16 Konsolidierung: 0 - 21 | Induktion: 1 136 € Konsolidierung: 0 € - 1 491 € Gesamt: 1 136 € - 2 627 € |

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken