



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Blinatumomab

Vom 20. Januar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf.....	13
5.	Beschluss	15
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42

5.1	Stellungnahme der Amgen GmbH	42
5.2	Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	65
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	82
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	88
D.	Anlagen	92
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	92

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Blinatumomab (Blinicyto) wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Juni 2021 hat Blinatumomab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-) CD19-positiven (CD19+) B Vorläufer (ALL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Juli 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Blinatumomab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-23) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Blinatumomab nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blinicyto) gemäß Fachinformation

Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19- positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19- positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Blinatumomab wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Zulassungsstudie 20120215 vor.

Bei der Studie 20120215 handelt es sich um eine noch laufende, internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie (HC) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL. Die Studie wird an 47 Zentren in 13 Ländern durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre im ersten Rezidiv nach einer Induktionstherapie und zwei Zyklen HC. Die insgesamt 108 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Alter und Knochenmark- / MRD-Status und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Sie erhielten als weitere Konsolidierungstherapie entweder einen Zyklus Blinatumomab (ein Behandlungszyklus über 4 Wochen als kontinuierliche Infusion; N = 54) oder HC3 (Verabreichung des Chemotherapieschemas² über eine Woche als Infusion und drei Wochen behandlungsfreie Zeit; N = 54). Die Patientinnen und Patienten werden im Rahmen eines Sicherheits-Follow-up nach der letzten Dosis mit der Studienmedikation innerhalb von sieben Tagen vor der alloHSZT beobachtet. Darüber hinaus durchlaufen sie ein Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up von 12 Monaten und ein Langzeit-Follow-up von bis zu 36 Monaten nach alloHSZT.

Primärer Studienendpunkt war das ereignisfreie Überleben (EFS). Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderen das Gesamtüberleben, die MRD-Remissionsrate, die kumulative Rezidivinzidenz und die 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT erhoben.

Die Aufnahme der Patientinnen und Patienten wurde nach Empfehlung des Daten-Management-Committee (DMC) frühzeitig im August 2019 beendet, nachdem die Ergebnisse

² Dexamethason: 10 mg/m²/Tag i.v. von Tag 1 bis Tag 6; Methotrexat: 1 g/m² i.v. über 36 Stunden, beginnend an Tag 1; Vincristin: 1,5 mg/m²/Tag i.v. an Tag 1 und Tag 6; Ifosfamid: 800 mg/m² i.v. alle 12 Stunden an Tag 2 und Tag 4 (5 Dosen insgesamt); Daunorubicin: 30 mg/m² i.v. an Tag 5; PEG- oder Erwinia-Asparaginase: 1000 U/m² i.v. oder i.m. an Tag 6

der ersten Interimsanalyse im Juli 2019 die Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den primären Endpunkt EFS zeigten. Das Langzeit-Follow-up wird fortgesetzt, bis der letzte aufgenommene Patient für 36 Monate nach alloHSZT nachbeobachtet wurde oder gestorben ist, je nachdem, was zuerst eintritt. Für das Gesamtüberleben liegen zusätzlich zum primären Datenschnitt vom 17. Juli 2019 Ergebnisse aus dem zweiten Datenschnitt vom 14. September 2020 vor. Dieser zweite Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA gefordert.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist sekundärer Endpunkt der Studie 20120215 und definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für das Gesamtüberleben liegen Daten für zwei Datenschnitte vor (17. Juli 2019 und 14. September 2020). Der zweite Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA gefordert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den entsprechenden Ergebnissen beider Datenschnitte jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Blinatumomab. Die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts bestätigen die bereits im ersten Datenschnitt vorliegende Verbesserung im Gesamtüberleben und erlauben zudem eine präzisere Schätzung der Ergebnisse im Vergleich zum ersten Datenschnitt. Die Mediane der Überlebenszeit wurden in beiden Studienarmen nicht erreicht.

In der Nutzenbewertung wurde kritisiert, dass eine Erhebung des Überlebensstatus über die Konsolidierungsphase hinaus nur für Patientinnen und Patienten vorgesehen war, die eine alloHSZT erhielten. Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer präzisiert, dass die Nachverfolgbarkeit aller Patientinnen und Patienten der ITT-Population, einschließlich der Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT, für den gesamten Studienzeitraum gewährleistet war, womit die Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben bezüglich des Follow-up als valide angesehen wird.

Im Ergebnis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Blinatumomab im Vergleich zu HC3 in einem Ausmaß, das als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Das Ereignisfreie Überleben (EFS) ist primärer Endpunkt der Studie 20120215 und definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zu jeglicher Ursache des Therapieversagens, definiert als:

- ein Rezidiv oder Vorliegen eines Knochenmarksstatus vom Typ M2 ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR oder
- Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung oder
- Sekundärtumor oder
- Tod jeglicher Ursache

je nachdem, was zuerst eintrat.

Zum Endpunkt EFS liegen die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 17. Juli 2019 vor.

Am häufigsten traten unter den Ereignissen, die jeweils zuerst eintraten, Rezidivereignisse auf (24 % unter Blinatumomab bzw. 54 % unter HC3), gefolgt von jeweils wenigen Todesereignissen in beiden Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR“ sowie „sekundäres Malignom“ traten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf bzw. keine Ereignisse, die in Relation zu den anderen Ereignissen zuerst auftraten.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Stellungnahmeverfahren dar, dass die Nachverfolgbarkeit aller Patientinnen und Patienten der ITT-Population, einschließlich der Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT, für den gesamten Studienzeitraum für den Endpunkt EFS analog zum Gesamtüberleben gewährleistet war.

Bezüglich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz kein CR“ und „Rezidive“ wurde zur Kritik in der Nutzenbewertung, bezüglich der Unsicherheit, ob bei der Erfassung jeweils standardisierte Kriterien berücksichtigt wurden und bezüglich der Unklarheit durch wen die Beurteilung eines Rezidivs und einer CR erfolgte, im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer klargestellt, dass jeweils standardisierte Kriterien zur Beurteilung eines Rezidivs und einer CR herangezogen wurden. Da diese Beurteilung vorliegend im Rahmen einer offenen Studie durch einen lokalen Prüfarzt unverblindet vorgenommen wurde, verbleibt aus Sicht des G-BA jedoch eine Unsicherheit dahingehend, inwieweit die Kenntnis über die Therapie in der Studie die Beurteilung beeinflusst haben kann.

Insgesamt lassen sich auf Basis der vorliegenden Operationalisierung und Ergebnisse des Endpunktes EFS auch unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheit hinreichend belastbare Schlussfolgerungen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten ableiten.

Das Ergebnis zum Endpunkt EFS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu HC3.

MRD-Remission

Die MRD-Remissionsrate innerhalb eines Behandlungszyklus wurde mittels PCR-Analyse oder mittels Durchflusszytometrie durch die Reduktion der Leukämiezellen auf unter $< 10^{-4}$ (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen) zum Ende der Behandlung bestimmt.

Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Diesbezügliche Studien speziell für die Patientenpopulation mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL liegen jedoch nicht vor. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt.

Lebensqualität

In der Studie 20120215 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem, was zuerst auftrat, dargestellt. Da die Chemotherapie über sechs Tage, Blinatumomab über 28 Tage

verabreicht wurde, ergibt sich eine Beobachtung von im Median 1,93 Monaten im Blinatumomab-Arm und 1,18 Monaten im HC3-Arm.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Insgesamt traten bei allen Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm und bei 96,1 % der Patientinnen und Patienten im HC3-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab.

Im Detail zeigt sich für SUE ein erhöhtes Risiko für die SOC Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems und das PT Febrile Neutropenie unter HC3 im Vergleich zu Blinatumomab.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab gegenüber HC3.

Im Detail traten die schweren UE „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ unter der Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zur HC3 statistisch signifikant weniger häufig auf; das schwere UE „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ trat unter Blinatumomab statistisch signifikant häufiger auf.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ liegen lediglich deskriptive Auswertungen vor. Bei zwei Patientinnen und Patienten wurde die Therapie mit Blinatumomab aufgrund von UE abgebrochen. Auslöser hierfür waren bei einem Patienten eine Erkrankung des Nervensystems und bei einem weiteren Patienten das Auftreten von Krampfanfällen.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der Studie 20210215 Kapillarleck-Syndrom, Zytokinfreisetzungssyndrom, erniedrigte Immunglobulinwerte, erhöhte Leberwerte, embolische und thrombotische Ereignisse, Infektionen, Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer, Medikationsfehler, neurologische Ereignisse, Neutropenie und febrile Neutropenie, Immunogenität, Tumorlyse-Syndrom, Leukenzephalopathie, Pankreatitis, Knochenmarkstoxizität (Zytopenie), Hepatotoxizität, Nephrotoxizität und QT-Verlängerung ausgewertet.

Zusammenfassend zeigt sich für UE von besonderem Interesse ein erhöhtes Risiko für Infusionsreaktionen und neurologische Ereignisse unter Blinatumomab, während in der HC3-Gruppe ein erhöhtes Risiko für Neutropenien sowie erhöhte Leberwerte bestand.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und bezüglich der SUEs jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein bedeutsamer Vorteil von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19- positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie liegen aus der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie 20120215 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber einer Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC3) vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab im Vergleich zu HC3 in einem Ausmaß, das als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet wird.

Das Ergebnis zum Endpunkt EFS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu HC3.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und bezüglich der SUEs jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein bedeutsamer Vorteil von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben und zu den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19- positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein erheblicher Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt wird.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorliegende Bewertung liegen die Ergebnisse einer RCT vor.

Auf Endpunktebene ist insbesondere die Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Hinsichtlich des Endpunktes EFS wird aufgrund der unverblindeten Beurteilung der CR und des Rezidivs im Rahmen der vorliegenden offenen Studie durch den lokalen Prüfarzt von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Bei den unerwünschten Ereignissen ergeben sich Unsicherheiten aus dem relativ kurzen Beobachtungszeitraum.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen trotz der benannten Unsicherheiten in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes (AWG) für den Wirkstoff Blinatumomab.

Blinatumomab wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das vorliegende bewertete Anwendungsgebiet lautet: Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19- positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der noch laufenden randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie 20120215 für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor, in welcher Blinatumomab gegenüber einer Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC3) im Anwendungsgebiet verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab im Vergleich zu HC3 in einem Ausmaß, das als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet wird.

Das Ergebnis zum Endpunkt EFS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu HC3.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und bezüglich der SUEs jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein bedeutsamer Vorteil von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben und zu den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein erheblicher Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt wird.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Angaben dort sind rechnerisch und methodisch nachvollziehbar. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist daher auf Grundlage der von ihm hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen in der Größenordnung plausibel.

2.3 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: 29. November 2021):

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2022).

Pädiatrische Patienten mit Hochrisiko-Erst-rezidiv einer B-Vorläufer-ALL können 1 Zyklus der BLINCYTO-Therapie nach Induktions- und 2 Blöcken Konsolidierungstherapie erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage. Patienten ab einem Körpergewicht von 45 kg erhalten 28 µg/Tag, Patienten mit einem geringeren Körpergewicht erhalten 15 µg/m²/Tag (maximal 28 µg/Tag).

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 17-Jährigen beträgt 67 kg. Die durchschnittliche Körpergröße von einjährigen Kindern beträgt 0,83 m und das durchschnittliche Körpergewicht 11,6 kg.³ Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 0,50 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)

Eine einzelne Blinatumomab-Zubereitung kann bis zu 96 Stunden infundiert werden. Für die Berechnung der Therapiekosten wurde jeweils diejenige Infusionsdauer herangezogen, die mit dem geringsten Blinatumomab-Verbrauch verbunden ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	an Tag 1 - 28 eines 28-Tage-Zyklus	1	28	28

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	7,5 µg -	15 µg/m ² = 7,5 µg -	1 x 38,5 µg alle 72 Stunden -	28	10 x 38,5 µg -
	28 µg	28 µg	1 x 38,5 µg alle 24 Stunden		28 x 38,5 µg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	1 PLK	2 637,48 €	1,77 €	147,34 €	2 488,37 €
Abkürzungen: PLK= Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 19. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Blinatumomab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. Dezember 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Dezember 2021 5. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre)

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Dezember 2021 (BAnz AT 04.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Blinatumomab gemäß dem Beschluss vom 15. Juli 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Blinatumomab

Beschluss vom: 20. Januar 2022

In Kraft getreten am: 20. Januar 2022

BAnz AT 18.02.2022 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2021):

Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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.

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Blinatumomab:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil im ereignisfreien Überleben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere und schwerwiegende UE
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie 20120215: Blinatumomab vs. HC (Hochrisiko-Konsolidierungstherapie)

- noch laufende, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie
- herangezogene Datenschnitte:

Datenschnitt für den Interims-Studienbericht: 17.07.2019²

Datenschnitt für das Gesamtüberleben: 14.09.2020³

² A priori wurden für die Studie zwei Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse wurde zum Zeitpunkt von etwa 50 % und die zweite von etwa 75 % aufgetretenen Ereignissen in der Erhebung des primären Endpunkts EFS durchgeführt. Da der Endpunkt nach der ersten Interimsanalyse erreicht wurde, wurde die zweite Interimsanalyse nicht mehr durchgeführt.

³ Es erfolgte zusätzlich zu den prädefinierten Analysen in Absprache mit der EMA ein zusätzlicher Datenschnitt zur Beurteilung des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben. Dieser erfolgte am 14.09.2020 und wird zusätzlich zu den Daten aus der Primäranalyse am 17.07.2019 dargestellt.

Mortalität

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	n. b. [n. b.; n. b.] 8 (14,8)	54	n. b. [15,7; n. b.] 16 (29,6)	0,43 [0,18; 1,01] 0,047
Datenschnitt vom 14. September 2020	54	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (16,7)	57 ^b	n. b. [17,5; n. b.] 23 (40,4)	0,33 [0,15; 0,72] 0,003

Morbidität

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Ereignisfreies Überleben (EFS)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	n. e. [24,4; n. e.] 17 (31,5)	54	7,6 [4,5; 12,7] 31 (57,4)	0,33 [0,18; 0,61] < 0,001
	N	n (%)	N	n (%)	
EFS-Ereignisse	54	17 (31,5)	54	31 (57,4)	
Isoliertes Knochenmarksrezidiv	54	6 (11,1)	54	12 (22,2)	
Tod jeglicher Ursache	54	4 (7,4)	54	2 (3,7)	
M2 Knochenmark nach CR	54	4 (7,4)	54	12 (22,2)	

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Kombiniertes Knochenmarksrezidiv	54	2 (3,7)	54	0	
ZNS extramedulläres Rezidiv	54	1 (1,9)	54	2 (3,7)	
Extramedulläres Rezidiv an anderer Stelle	54	0	54	3 (5,6)	
nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR	54	0	54	0	
Sekundäres Malignom	54	0	54	0	
	N	n (%)	N	n (%)	
Testikuläres extramedulläres Rezidiv	54	0	54	0	
MRD-Remission (ergänzend dargestellt)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019; MRD-Remission gemäß PCR	49 ^c	44 (89,8)	48 ^c	26 (54,2)	1,4 [1,1; 1,8] 0,017
Datenschnitt vom 17. Juli 2019; MRD-Remission gemäß Durchflusszytometrie	53 ^c	48 (90,6)	53 ^c	32 (60,4)	1,5 [1,1; 1,9] 0,003

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	- 54 (100)	51 ^d	- 49 (96,1)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Datenschnitt vom 17. Juli 20219	54	n. b. [n. b.; n. b.] 13 (24,1)	51 ^d	n. b. [0,49; n. b.] 22 (43,1)	0,49 [0,24; 0,98] 0,035
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	1,70 [1,31; n. b.] 31 (57,4)	51 ^d	0,26 [0,16; 0,33] 42 (82,4)	0,41 [0,25; 0,67] < 0,001 AD: + 1,44 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,17
Schwere UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 % SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (27,8)	51 ^d	0,33 [0,26; 0,39] 37 (72,5)	0,24 [0,13; 0,45] < 0,001
Untersuchungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 12 (22,2)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (29,4)	0,69 [0,32; 1,48] 0,33
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-	54	n. b. [n. b.; n. b.] 10 (18,5)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	8,06 [1,03; 63,08] 0,018

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
den am Verabreichungsort					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	n. b. [2,00; n. b.] 10 (18,5)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 5 (9,8)	1,56 [0,53; 4,61] 0,42
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (11,1)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 17 (33,3)	0,24 [0,09; 0,62] 0,002
Gefäß-erkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,4)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,9)	1,92 [0,34; 10,86] 0,45
Erkrankungen des Nervensystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,6)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,12
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,8)	0,37 [0,07; 2,06] 0,24
Leber- und Gallenerkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (11,8)	0,31 [0,06; 1,56] 0,14
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (1,9)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,9)	0,33 [0,03; 3,17] 0,31
Schwerwiegende UE (SUE) (Inzidenz ≥ 5 %)					
SOC					
PT					
Erkrankungen des Nervensystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 5 (9,3)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	4,82 [0,56; 41,74] 0,12
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,6)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,8)	0,61 [0,13; 2,75] 0,51

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (1,9)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,9)	0,30 [0,03; 2,87] 0,27
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 13 (25,5)	n. b. [n. b.; n. b.] < 0,001
Febrile Neutropenie	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,002
Neutropenie	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,9)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,077
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
PT					
Kapillarleck-Syndrom	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,32
Zytokinfreisetzungssyndrom	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	2,27 [0,21; 25,15] 0,49
Erniedrigte Immunglobulinwerte	54	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (16,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (11,8)	1,37 [0,49; 3,86] 0,55
Erhöhte Leberwerte	54	n. b. [n. b.; n. b.] 7 (13,0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (29,4)	0,39 [0,16; 0,96] 0,033
Embolische und thrombotische Ereignisse	54	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,4)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,037
Infektionen	54	n. b. [1,77; n. b.] 23 (42,6)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 16 (31,4)	1,02 [0,54; 1,94] 0,95
Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung	54	0,07 [0,03; 0,07] 37 (68,5)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,8)	18,37 [5,62; 60,00] < 0,001

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
sichtigung der Infusionsdauer					
Medikationsfehler	54	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (1,9)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,34
Neurologische Ereignisse	54	n. b. [0,20; n. b.] 26 (48,1)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (29,4)	1,98 [1,04; 3,78] 0,037
Neutropenie und febrile Neutropenie	54	n. b. [n. b.; n. b.] 12 (22,2)	51 ^d	0,49 [0,36; n. b.] 28 (54,9)	0,36 [0,18; 0,71] 0,002
Pankreatitis	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,31

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Im HC3-Arm befinden sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts drei Personen mehr im Studienarm als zum ersten DCO. Es wird davon ausgegangen, dass zwischen dem ersten Datenschnitt vom 17. Juli 2019 und dem vorzeitigen Rekrutierungsstopp nach Empfehlung des DMC im August 2019 noch drei Personen in den HC3-Arm aufgenommen wurden. Unter der Annahme, dass die drei zusätzlichen Personen im HC3-Arm zum zweiten Datenschnitt unter den gleichen Studienbedingungen (inklusive der stratifizierten Randomisierung) eingeschlossen wurden und die gleichen Studienprozeduren durchlaufen, wie die bereits zuvor eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, wird kein Anhaltspunkt für einen möglichen verzerrenden Einfluss gesehen.

^c Anteil Personen mit verfügbarem MRD-Marker zu Baseline, N

^d Das Sicherheits-Analyse-Set (SAS) umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 51; In der HC3-Gruppe haben 3 Patienten ihre zugewiesene Behandlung nicht erhalten.)

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs. = versus

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

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

ca. 7 bis 30 Patientinnen und 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: 29. November 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt pädiatrische 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 Patientenkarte zur Verfügung zu stellen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Blinatumomab	24 883,70 € - 69 674,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Blinatumomab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	10 - 28	10 - 28	710 € - 1 988 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Blinatumomab
(neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv,
Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre)

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Dezember 2021 (BAnz AT 04.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Blinatumomab gemäß dem Beschluss vom 15. Juli 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Blinatumomab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2021):

Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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 G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 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.

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Blinatumomab:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil im ereignisfreien Überleben

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



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere und schwerwiegende UE

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 20120215: Blinatumomab vs. HC (Hochrisiko-Konsolidierungstherapie)

- noch laufende, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie
- herangezogene Datenschnitte:

Datenschnitt für den Interims-Studienbericht: 17. Juli 2019²

Datenschnitt für das Gesamtüberleben: 14. September 2020³

Mortalität

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	n. b. [n. b.; n. b.] 8 (14,8)	54	n. b. [15,7; n. b.] 16 (29,6)	0,43 [0,18; 1,01] 0,047
Datenschnitt vom 14. September 2020	54	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (16,7)	57 ^b	n. b. [17,5; n. b.] 23 (40,4)	0,33 [0,15; 0,72] 0,003

Morbidität

Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Ereignisfreies Überleben (EFS)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	n. e. [24,4; n. e.] 17 (31,5)	54	7,6 [4,5; 12,7] 31 (57,4)	0,33 [0,18; 0,61] < 0,001
	N	n (%)	N	n (%)	
EFS-Ereignisse	54	17 (31,5)	54	31 (57,4)	
Isoliertes Knochenmarksrezidiv	54	6 (11,1)	54	12 (22,2)	
Tod jeglicher Ursache	54	4 (7,4)	54	2 (3,7)	

² A priori wurden für die Studie zwei Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse wurde zum Zeitpunkt von etwa 50 % und die zweite von etwa 75 % aufgetretenen Ereignissen in der Erhebung des primären Endpunkts EFS durchgeführt. Da der Endpunkt nach der ersten Interimsanalyse erreicht wurde, wurde die zweite Interimsanalyse nicht mehr durchgeführt.

³ Es erfolgte zusätzlich zu den prädefinierten Analysen in Absprache mit der EMA ein zusätzlicher Datenschnitt zur Beurteilung des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben. Dieser erfolgte am 14. September 2020 und wird zusätzlich zu den Daten aus der Primäranalyse am 17. Juli 2019 dargestellt.



M2 Knochenmark nach CR	54	4 (7,4)	54	12 (22,2)	
Kombiniertes Knochenmarksrezidiv	54	2 (3,7)	54	0	
ZNS extramedulläres Rezidiv	54	1 (1,9)	54	2 (3,7)	
Extramedulläres Rezidiv an anderer Stelle	54	0	54	3 (5,6)	
nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR	54	0	54	0	
Sekundäres Malignom	54	0	54	0	
	N	n (%)	N	n (%)	
Testikuläres extramedulläres Rezidiv	54	0	54	0	
	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
MRD-Remission (ergänzend dargestellt)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019; MRD-Remission gemäß PCR	49 ^c	44 (89,8)	48 ^c	26 (54,2)	1,4 [1,1; 1,8] 0,017
Datenschnitt vom 17. Juli 2019; MRD-Remission gemäß Durchflusszytometrie	53 ^c	48 (90,6)	53 ^c	32 (60,4)	1,5 [1,1; 1,9] 0,003
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es liegen keine Daten vor.					
Nebenwirkungen					
	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	– 54 (100)	51 ^d	– 49 (96,1)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	n. b. [n. b.; n. b.] 13 (24,1)	51 ^d	n. b. [0,49; n. b.] 22 (43,1)	0,49 [0,24; 0,98] 0,035
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	1,70 [1,31; n. b.] 31 (57,4)	51 ^d	0,26 [0,16; 0,33] 42 (82,4)	0,41 [0,25; 0,67] < 0,001 AD: + 1,44 Monate



Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Datenschnitt vom 17. Juli 2019	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,17
Schwere UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 % SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (27,8)	51 ^d	0,33 [0,26; 0,39] 37 (72,5)	0,24 [0,13; 0,45] < 0,001
Untersuchungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 12 (22,2)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (29,4)	0,69 [0,32; 1,48] 0,33
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54	n. b. [n. b.; n. b.] 10 (18,5)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	8,06 [1,03; 63,08] 0,018
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	n. b. [2,00; n. b.] 10 (18,5)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 5 (9,8)	1,56 [0,53; 4,61] 0,42
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (11,1)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 17 (33,3)	0,24 [0,09; 0,62] 0,002
Gefäßerkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,4)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,9)	1,92 [0,34; 10,86] 0,45
Erkrankungen des Nervensystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,6)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,12
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,8)	0,37 [0,07; 2,06] 0,24
Leber- und Gallenerkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (11,8)	0,31 [0,06; 1,56] 0,14
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (1,9)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,9)	0,33 [0,03; 3,17] 0,31
Schwerwiegende UE (SUE) (Inzidenz ≥ 5 %) SOC PT					
Erkrankungen des Nervensystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 5 (9,3)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	4,82 [0,56; 41,74] 0,12
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,6)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,8)	0,61 [0,13; 2,75] 0,51



Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	54	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (1,9)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,9)	0,30 [0,03; 2,87] 0,27
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 13 (25,5)	n. b. [n. b.; n. b.] < 0,001
Febrile Neutropenie	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,002
Neutropenie	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,9)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,077

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse PT

Kapillarleck-Syndrom	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,32
Zytokinfreisetzungssyndrom	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	2,27 [0,21; 25,15] 0,49
Erniedrigte Immunglobulinwerte	54	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (16,7)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (11,8)	1,37 [0,49; 3,86] 0,55
Erhöhte Leberwerte	54	n. b. [n. b.; n. b.] 7 (13,0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (29,4)	0,39 [0,16; 0,96] 0,033
Embolische und thrombotische Ereignisse	54	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,4)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,037
Infektionen	54	n. b. [1,77; n. b.] 23 (42,6)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 16 (31,4)	1,02 [0,54; 1,94] 0,95
Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	54	0,07 [0,03; 0,07] 37 (68,5)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 4 (7,8)	18,37 [5,62; 60,00] < 0,001
Medikationsfehler	54	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (1,9)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,34
Neurologische Ereignisse	54	n. b. [0,20; n. b.] 26 (48,1)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (29,4)	1,98 [1,04; 3,78] 0,037
Neutropenie und febrile Neutropenie	54	n. b. [n. b.; n. b.] 12 (22,2)	51 ^d	0,49 [0,36; n. b.] 28 (54,9)	0,36 [0,18; 0,71] 0,002



Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Pankreatitis	54	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0)	51 ^d	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.] 0,31

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b Im HC3-Arm befinden sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts drei Personen mehr im Studienarm als zum ersten DCO. Es wird davon ausgegangen, dass zwischen dem ersten Datenschnitt vom 17. Juli 2019 und dem vorzeitigen Rekrutierungsstopp nach Empfehlung des DMC im August 2019 noch drei Personen in den HC3-Arm aufgenommen wurden. Unter der Annahme, dass die drei zusätzlichen Personen im HC3-Arm zum zweiten Datenschnitt unter den gleichen Studienbedingungen (inklusive der stratifizierten Randomisierung) eingeschlossen wurden und die gleichen Studienprozeduren durchlaufen, wie die bereits zuvor eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, wird kein Anhaltspunkt für einen möglichen verzerrenden Einfluss gesehen.

c Anteil Personen mit verfügbarem MRD-Marker zu Baseline, N

d Das Sicherheits-Analyse-Set (SAS) umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 51; In der HC3-Gruppe haben drei Patienten ihre zugewiesene Behandlung nicht erhalten.)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs. = versus

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

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von einem Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

ca. 7 bis 30 Patientinnen und 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: 29. November 2021):

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von einem Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Blinatumomab	24 883,70 € – 69 674,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Blinatumomab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71	10 – 28	10 – 28	710 € – 1 988 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Blinatomomab zur Behandlung der Akute lymphatische B-Zell-Leukämie bei 1 bis 18 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. Juli 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Blinatomomab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukä



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Blinatumomab
- **Handelsname:** Blincyto
- **Therapeutisches Gebiet:** akute lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amgen GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703)

Modul 1

(pdf 343,30 kB)

Modul 2

(pdf 488,47 kB)

Modul 3

(pdf 935,91 kB)

Modul 4

(pdf 2,62 MB)

Modul 4 Anhang

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/720/>

01.11.2021 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 2,37 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 434,92 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.12.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Blinatumomab - 2021-08-01-D-703*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.12.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukä

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2015 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Dezember 2021 um 16:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Blinatumomab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amgen GmbH	22.11.2021
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	22.11.2021
Novartis Pharma GmbH	22.11.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amgen GmbH						
Herr Dr. Rieth	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Friederich	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Schill	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Schrom	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Gökbüget	nein	ja	ja	ja	nein	nein
GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie						
Herr Dr. von Stackelberg	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Novartis Pharma GmbH						
Frau Jäschke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Templin	ja	ja	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	22. November 2021
Stellungnahme zu	Blinatumomab / BLINCYTO®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte der Stellungnahme</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Die B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine der häufigsten Leukämieformen im Kindesalter. Durch intensive, standardisierte Kombinationschemotherapien können inzwischen fast 90 % der an ALL neu erkrankten Kinder und Jugendlichen geheilt werden (Hunger 2015, Locatelli 2021, Oskarsson 2016).• Im Falle eines Rezidivs hängt die Prognose vom Risikoprofil der Patienten ab. Dabei besteht vor allem für Hochrisiko-Erstrezidive einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-), CD19-positiven (CD19+) B-Vorläufer ALL nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf. Diese Rezidive treten in der Regel selten auf. <p>Therapeutischer Bedarf:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Heilungschancen im Falle eines Rezidivs einer B-Vorläufer ALL sind wesentlich geringer als in der Erstlinientherapie. Bereits im ersten Rezidiv sprechen nur mehr etwa die Hälfte der Kinder auf eine Therapie an (Bartram 2012, Locatelli 2012, Yiallourous 2021). Besonders schlechte Ansprech- und Überlebensraten weisen dabei Kinder mit einem sogenannten Hochrisiko-Rezidiv auf (Parker 2010).• Hochrisiko-Patienten haben in der Regel durch alleinige Chemotherapie in der Konsolidierungsphase keine Chance auf	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Heilung und müssen sich im Anschluss einer allogenen Stammzelltransplantation (alloHSZT) unterziehen (GPOH 2016, NCCN 2021, Yiallourous 2021).</p> <ul style="list-style-type: none">• Da das Ansprechen der Hochrisiko-Patienten auf die Konsolidierungstherapie oft nicht zufriedenstellend ist, besteht dringender Bedarf an Therapeutika mit alternativen, in dieser Situation noch wirksamen Wirkmechanismen.• Zusätzlich besteht ein erheblicher Bedarf hinsichtlich einer verbesserten Verträglichkeit der Therapie. Mit den momentan zur Verfügung stehenden Chemotherapien sind häufig lebensbedrohliche Komplikationen verbunden, die oft zu langen stationären Krankenhausaufenthalten und zudem zu Verzögerungen bei der Durchführung einer alloHSZT führen. Dies stellt eine insgesamt extrem belastende Situation für die Kinder und deren Familien dar. <p>Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gemäß internationalen Behandlungsempfehlungen werden Kinder mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL nach einer Induktionsphase zur Remissionserhaltung mit einer sehr intensiven Konsolidierungstherapie (HC3) behandelt (GPOH 2016, NCCN 2021, Yiallourous 2021).• Ziel der Therapie ist das Erreichen einer stabilen kompletten Remission (CR) als Voraussetzung für die Durchführung einer	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erfolgreichen alloHSZT und somit der Chance auf Heilung (GPOH 2016, NCCN 2021, Yiallouros 2021).</p> <ul style="list-style-type: none">• Seit der Zulassungserweiterung im Juni 2021 steht Blinatumomab für pädiatrische Patienten mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Vorläufer ALL als chemotherapiefreie Behandlungsalternative in der Konsolidierungstherapie zur Verfügung (Amgen 2021) und wird seitdem in den deutschen Leitlinien als Standardtherapie empfohlen (AWMF 2021). <p>Blinatumomab im Vergleich zu HC3:</p> <p>Für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab gegenüber HC3 liegen Daten aus der Phase III Studie 20120215 vor. Bereits in der ersten Interimsanalyse bzw. dem zusätzlichen Datenschnitt zum Gesamtüberleben zeigte sich eine klare Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber HC3, womit die Rekrutierung im Juli 2019 gestoppt werden konnte. Im Vergleich von Blinatumomab versus HC3 zeigten sich folgende Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none">• Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (ohne Ereignis: 83,3 % vs. 59,6 % unter HC3) und erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 67 %.• Erhebliche Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (EFS) (EFS-Rate: 68,5 % vs. 42,6 %); das Ereignisrisikos (Rezidiv oder Tod) wurde um 67 % reduziert.• Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine Minimal Residual Disease (MRD)-negative Remission um 40 %.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 76 % (24,1 % vs. 55,6 % unter HC3).• Signifikante Steigerung der Rate einer alloHSZT (88,9 % vs. 70,4 % unter HC3) der behandelten Kinder in CR.• Eine gegenüber der HC3 signifikant verbesserte Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil: Reduktion des Risikos für unerwünschte Ereignisse (UE) \geq Grad 3 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) um 59 % und des Risikos für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) um 51 %. <p>Zusammenfassend konnte durch nur einen Konsolidierungszyklus das Ansprechen und Überleben unter Blinatumomab im Vergleich zu einer Chemotherapie erheblich gesteigert werden, und dies bei gleichzeitig signifikant besserer Verträglichkeit.</p> <p>Position von Amgen (Gesamtschau):</p> <p>Unter Berücksichtigung des Schweregrades eines Hochrisiko-Erstrezidivs einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL bei Kindern im Alter von 1 Jahr oder älter, des hohen therapeutischen Bedarfs und des Überlebensvorteils bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit ist der Zusatznutzen von Blinatumomab als erheblich einzustufen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es wird nachfolgend zu diesen Themen Stellung bezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> I. Validität des Gesamtüberlebens und EFS bezüglich des Follow-up von Patienten, die keine alloHSZT erhielten II. Patientenrelevanz und Operationalisierung von EFS III. Potentieller Randomisierungsbruch für die Endpunkte EFS und kumulative Rezidivinzidenz IV. Patientenrelevanz und Operationalisierung der MRD-Remission V. Weitere Aspekte 	
S. 18f	<p>I) Validität des Gesamtüberlebens und EFS bezüglich des Follow-up von Patienten, die keine alloHSZT erhielten</p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>Allerdings ist laut Studienunterlagen eine längere Erhebung des Überlebensstatus (d. h. über die Konsolidierungsphase hinaus) nur für diejenigen Patientinnen und Patienten vorgesehen, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT)</i></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>„</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist sekundärer Endpunkt der Studie 20120215 und definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für das</p>

<p>S. 21</p> <p>S. 43</p>	<p><i>erhielten (zeitlich nächster definierter Erhebungszeitpunkt nach Konsolidierungstherapie: innerhalb von 7 Tagen vor alloHSZT).</i></p> <p><i>Inwieweit für diejenigen Patientinnen und Patienten, die keine alloHSZT erhielten (6 im Blinatumomab-Arm, 8 im HC3-Arm), dadurch frühzeitig ein den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ definierendes Ereignis eingetreten ist und diese Personen somit noch erfasst sind, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor</i></p> <p>Antikrebstherapie während des Follow-up ... Unklar ist, ob diese Nachverfolgung und Erfassung der Therapien nur für diejenigen Patientinnen und Patienten erfolgte, die eine alloHSZT erhielten (Vorgehen laut Studienbeschreibung) oder auch für Patientinnen und Patienten ohne auf die Konsolidierungstherapie nachfolgende alloHSZT.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Laut Studienprotokoll durchliefen alle Patienten eine 3-wöchige Screeningphase, gefolgt von einer 4-wöchigen Behandlungsphase und einem daran anschließenden 1-wöchigen Sicherheits-Follow-up. In dem unwahrscheinlichen Fall, dass ein Patient keine alloHSZT erhielt, sollte das Kurzzeit-Sicherheits-Follow-up an Tag 29 (\pm 2 Tage) nach Behandlungsbeginn durchgeführt werden. In weiterer Folge durchliefen auch die nicht transplantierten Patienten das Kurzzeit- und Langzeit-Wirksamkeits-Follow-up analog zu den transplantierten Patienten. Dabei wurden sowohl der Krankheits- und Überlebensstatus als auch eine mögliche Antikrebstherapie bei jedem Kontrolltermin erhoben (Appendix A, (Amgen 2020a).</p> <p>Die Nachverfolgbarkeit der ITT-Population über den gesamten Studienzeitraum war gewährleistet, womit die Operationalisierung der Endpunkte Gesamtüberleben, EFS und die Auswertung der Antikrebstherapie bezüglich Follow-up valide ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Gesamtüberleben liegen Daten für zwei Datenschnitte vor (17. Juli 2019 und 14. September 2020). Der zweite Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA gefordert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den entsprechenden Ergebnissen beider Datenschnitte jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Blinatumomab. Die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts bestätigen die bereits im ersten Datenschnitt vorliegende Verbesserung im Gesamtüberleben und erlauben zudem eine präzisere Schätzung der Ergebnisse im Vergleich zum ersten Datenschnitt. Die Mediane der Überlebenszeit wurden in beiden Studienarmen nicht erreicht. In der Nutzenbewertung wurde kritisiert, dass eine Erhebung des Überlebensstatus über die Konsolidierungsphase hinaus nur für Patientinnen und Patienten vorgesehen war, die eine alloHSZT erhielten. Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer präzisiert, dass die Nachverfolgbarkeit aller Patientinnen und Patienten der ITT-Population, einschließlich der Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT, für den gesamten Studienzeitraum gewährleistet war, womit die Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben bezüglich des Follow-up als valide angesehen wird. Im Ergebnis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Blinatumomab im Vergleich zu HC3 in einem Ausmaß, das als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Ereignisfreies Überleben</p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die</p>
---------------------------	--	---

<p>Der Endpunkt Gesamtüberleben ist valide und sollte daher mit niedrigem Verzerrungspotential in die Nutzenbewertung einfließen. Gleiches trifft für den Endpunkt EFS und die Auswertung der Antikrebstherapie im Follow-up zu und sollte in der Nutzenbewertung korrekt dargestellt werden.</p>	<p>gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. 6 Das Ereignisfreie Überleben (EFS) ist primärer Endpunkt der Studie 20120215 und definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zu jeglicher Ursache des Therapieversagens, definiert als: • ein Rezidiv oder Vorliegen eines Knochenmarksstatus vom Typ M2 ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR oder • Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung oder • Sekundärtumor oder • Tod jeglicher Ursache je nachdem, was zuerst eintrat. Zum Endpunkt EFS liegen die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 17. Juli 2019 vor. Am häufigsten traten unter den Ereignissen, die jeweils zuerst eintraten, Rezidivereignisse auf (24 % unter Blinatumomab bzw. 54 % unter HC3), gefolgt von jeweils wenigen Todesereignissen in beiden Behandlungsarmen. Hinsichtlich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR“ sowie „sekundäres Malignom“ traten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf bzw. keine Ereignisse, die in Relation zu den anderen Ereignissen zuerst auftraten. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Stellungnahmeverfahren dar, dass die Nachverfolgbarkeit aller Patientinnen und Patienten der ITT-Population, einschließlich der Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT, für den gesamten Studienzeitraum für den Endpunkt EFS analog zum Gesamtüberleben gewährleistet war. Bezüglich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz kein CR“ und „Rezidive“ wurde zur Kritik in der Nutzenbewertung, bezüglich der Unsicherheit, ob bei der Erfassung jeweils standardisierte Kriterien berücksichtigt wurden und bezüglich der Unklarheit durch wen die Beurteilung eines Rezidivs und einer CR erfolgte, im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer klargestellt, dass jeweils standardisierte Kriterien zur Beurteilung eines Rezidivs und einer CR herangezogen wurden. Da diese Beurteilung vorliegend im Rahmen einer offenen Studie durch einen lokalen Prüfarzt unverblindet vorgenommen wurde,</p>
--	---

		<p>verbleibt aus Sicht des G-BA jedoch eine Unsicherheit dahingehend, inwieweit die Kenntnis über die Therapie in der Studie die Beurteilung beeinflussen kann. Insgesamt lassen sich auf Basis der vorliegenden Operationalisierung und Ergebnisse des Endpunktes EFS auch unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheit hinreichend belastbare Schlussfolgerungen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten ableiten. Das Ergebnis zum Endpunkt EFS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu HC3.</p> <p>”</p>
<p>S. 20f</p> <p>S. 21</p>	<p>II) Patientenrelevanz und Operationalisierung von EFS G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>Die Einzelkomponente „Sekundärtumor“ ist in den Studienunterlagen nicht näher spezifiziert. Diese wird für sich selbst genommen nicht als geeignet erachtet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit hinreichender Sicherheit abzubilden. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, welche Ereignisse hierunter erfasst werden. Sekundärtumoren bilden nicht unmittelbar das Scheitern einer Heilung im vorliegenden Anwendungsgebiet ab. Zudem ist davon auszugehen, dass Sekundärtumore vorwiegend erst im späteren Verlauf der Erkrankung bzw. erst mit gewisser Verzögerung im Leben der Betroffenen auftreten. [...] Somit scheint der Beobachtungszeitraum zu kurz, was sich auch in der vorliegenden Studie widerspiegeln könnte, da keine Sekundärtumore bei den Patientinnen und Patienten erfasst wurden (siehe Tabelle 17).</i></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>“</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Ereignisfreies Überleben</p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. 6 Das Ereignisfreie Überleben (EFS) ist primärer Endpunkt der Studie 20120215 und definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zu jeglicher Ursache des</p>

<p><i>Hinsichtlich der Komponenten „CR“ und „Rezidive“ wurden für deren Bestimmung 3 bzw. 4 Kriterien festgelegt. Hierzu bestehen Unklarheiten und es kann somit abschließend nicht beurteilt werden, ob es sich um standardisierte Kriterien handelt (z. B. extramedulläre Manifestationen, Vorgaben für Studienzentren) und durch wen die Beurteilung eines Rezidivs und einer CR erfolgte. [...]</i></p> <p><i>Zudem wurde nicht beschrieben, welche Verfahren zur extramedullären Manifestation der Hoden oder anderer Körperstellen herangezogen wurde. Darüber hinaus wurde die Lumbalpunktion zur Feststellung eines ZNS-Rezidivs in der Screening-Phase und am Ende des Behandlungszyklus (Tag 29) durchgeführt, jedoch erfolgte keine Erfassung im Rahmen des Follow-up.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>So ist zum einen fraglich, wie viele Personen ohne CR zum Ende der 4-wöchigen Behandlungsphase nicht auch im späteren Behandlungsverlauf noch eine CR erreicht haben können, insbesondere wenn sie nach Beendigung der Studienmedikation eine konsolidierende Folgetherapie erhalten haben. Dieser Aspekt scheint in der Operationalisierung nicht adressiert zu sein, sodass abschließend nicht beurteilt werden kann, ob die CR für den kurzen Behandlungszyklus wirklich aussagekräftig ist und das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ausreichend abbildet. Zudem ist anhand der 3 Kriterien der CR allein anhand von Laborparametern und/oder durch histologische/hämatologische Parameter ohne Berücksichtigung einer möglichen Symptomatik eine Patientenrelevanz nicht unmittelbar gegeben.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei Studien zur ALL ist es üblicher klinischer Standard, Sekundärtumore als Teil der Operationalisierung des Endpunktes EFS zu verwenden, wie zahlreiche Beispiele zeigen (Basso 2009,</p>	<p>Therapieversagens, definiert als: • ein Rezidiv oder Vorliegen eines Knochenmarksstatus vom Typ M2 ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR oder • Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung oder • Sekundärtumor oder • Tod jeglicher Ursache je nachdem, was zuerst eintrat. Zum Endpunkt EFS liegen die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 17. Juli 2019 vor. Am häufigsten traten unter den Ereignissen, die jeweils zuerst eintraten, Rezidivereignisse auf (24 % unter Blinatumomab bzw. 54 % unter HC3), gefolgt von jeweils wenigen Todesereignissen in beiden Behandlungsarmen. Hinsichtlich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR“ sowie „sekundäres Malignom“ traten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf bzw. keine Ereignisse, die in Relation zu den anderen Ereignissen zuerst auftraten. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Stellungnahmeverfahren dar, dass die Nachverfolgbarkeit aller Patientinnen und Patienten der ITT-Population, einschließlich der Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT, für den gesamten Studienzeitraum für den Endpunkt EFS analog zum Gesamtüberleben gewährleistet war. Bezüglich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz kein CR“ und „Rezidive“ wurde zur Kritik in der Nutzenbewertung, bezüglich der Unsicherheit, ob bei der Erfassung jeweils standardisierte Kriterien berücksichtigt wurden und bezüglich der Unklarheit durch wen die Beurteilung eines Rezidivs und einer CR erfolgte, im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer klargestellt, dass jeweils standardisierte Kriterien zur Beurteilung eines Rezidivs und einer CR herangezogen wurden. Da diese Beurteilung vorliegend im Rahmen einer offenen Studie durch einen lokalen Prüfarzt unverblindet vorgenommen wurde, verbleibt aus Sicht des G-BA jedoch eine Unsicherheit dahingehend, inwieweit die Kenntnis über die Therapie in der Studie die Beurteilung beeinflusst haben kann. Insgesamt lassen sich auf Basis der vorliegenden Operationalisierung und Ergebnisse des Endpunktes EFS auch unter Berücksichtigung der beschriebenen</p>
--	---

<p>Brody 2012, Brown 2021, Butturini 2007, Nachman 2009, Schultz 2009, WHO-ICTRP 2014).</p> <p>Bezüglich der Operationalisierung von EFS in der vorliegenden Studie, die unter anderem die Einzelkomponente „Sekundärtumor“ inkludiert, ist anzumerken, dass bislang, wie in der G-BA Nutzenbewertung beschrieben, keinerlei Sekundärtumore aufgetreten sind. Daher ist auszuschließen, dass dieses Kriterium als Teil der Operationalisierung des Endpunkts EFS die Patientenrelevanz dieses Endpunkts beeinträchtigen könnte.</p> <p>Bezüglich der Einzelkomponenten „CR“ und „Rezidive“ ist anzumerken, dass, wie in der G-BA Nutzenbewertung beschrieben, eine CR definiert war als M0- oder M1-Knochenmarkstatus (Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit < 5 % Blasten), bei Abwesenheit von Blasten im peripheren Blut und ohne Vorliegen einer extramedullären Leukämie. Ein Rezidiv war definiert durch ein M3-Knochenmark (Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit > 25 % Blasten) und / oder eine extramedulläre Erkrankung (im Zentralnervensystem, Hoden oder an einer anderen Körperstelle).</p> <p>Zur Bestimmung einer CR sowie eines Rezidivs sind somit eine Knochenmarkuntersuchung, ein peripheres Blutbild und eine klinische Untersuchung notwendig. Gemäß Studienprotokoll erfolgte die Entnahme von Knochenmark sowie eines Differentialblutbildes zu klar definierten Zeitpunkten, an Tag 15 (nur Blinatumomab-Arm), Tag 29, sowie 45 bzw. 90 Tage und 6, 9 und 12 Monate nach alloHSZT (Appendix B, (Amgen 2020a)). Die Knochenmarkproben mussten zur zytomorphologischen Untersuchung an das Zentrallabor geschickt werden, das Differentialblutbild wurde lokal analysiert. Auch eine klinische Untersuchung erfolgte gemäß Studienprotokoll zu definierten Zeitpunkten, innerhalb von 7 Tagen vor sowie 45 bzw. 90 Tage und 6, 9 und 12 Monate nach alloHSZT (Appendix B, (Amgen 2020a)). Nur im Falle eines Verdachts auf eine extramedulläre Erkrankung</p>	<p>Unsicherheit hinreichend belastbare Schlussfolgerungen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten ableiten. Das Ergebnis zum Endpunkt EFS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu HC3.</p> <p>„</p>
---	--

<p>erfolgen nach der klinischen Untersuchung ggf. weitere, zum Teil sehr invasive und insbesondere für pädiatrische Patienten äußerst belastende, zum Teil auch mit potenziell gravierenden Komplikationen assoziierte Untersuchungen, wie z.B. einer Biopsie des Hodens oder anderer Organe, ggf. nach bildgebender Untersuchung, oder eine Liquorpunktion. Diese waren in Appendix G des Studienprotokolls festgelegt (Appendix C, (Amgen 2020a)). Bei Verdacht auf ein Hodenrezidiv musste eine Biopsie erfolgen, bei Verdacht auf ein Rezidiv an anderen Stellen geeignete bildgebende Verfahren mit Bestätigung durch Biopsie.</p> <p>Somit handelte es sich um standardisierte Kriterien zur Beurteilung eines Rezidivs und einer CR, und es war im Protokoll geregelt, dass die finale Beurteilung durch den lokalen Prüfarzt erfolgte.</p> <p>Bezüglich der Fragestellung, wie viele Personen ohne CR zum Ende der 4-wöchigen Behandlungsphase im späteren Behandlungsverlauf noch eine CR erreicht haben könnten, ist anzumerken, dass sich bereits bei Einschluss in die Studie nahezu alle Kinder – die zuvor bereits drei Chemotherapie-Blöcke (Induktion und Hochrisiko-Konsolidierung 1+2) erhalten hatten – in Remission befanden (M1 Knochenmark mit < 5 % Blasten). Allerdings wiesen viele Kinder noch eine minimale Resterkrankung auf. Nur zwei Patienten im Chemotherapie-Arm (keiner im Blinatumomab-Arm) hatten bei Studieneinschluss ein M2-Knochenmark ($\geq 5\%$ und $< 25\%$ Blasten) und somit noch keine CR (Appendix D, (Amgen 2020)). Unter der Studienmedikation erreichten anschließend alle Patienten eine CR („<i>Failure to achieve a CR following treatment with investigational product = 0</i>“) (Appendix E, (Amgen 2020)). Die Fragestellung, ob bei einer CR auch eine mögliche Symptomatik zur Beurteilung der Patientenrelevanz erforderlich sei oder nicht, entfällt aufgrund des nahezu vollständigen CR-Status der Patienten beim Studieneinschluss und vollständigen CR-Status nach der 4-wöchigen Behandlungsphase.</p>	
---	--

<p>Ein Rezidiv ist sowohl für die betroffenen Kinder als auch für deren Eltern ein höchst relevanter Endpunkt, da ein erneutes Rezidiv mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose und entweder einer nicht mehr therapierbaren Erkrankung und nachfolgend einem raschen Tod oder mit einer erneuten Stammzelltransplantation und damit bedingter sehr schlechter Prognose, langfristiger Hospitalisierung sowie – im Falle der seltenen Heilung im Rezidiv – meist lebenslang stark eingeschränkter Lebensqualität einhergeht (Martin 2012). Mit jedem Rezidiv der Erkrankung sinken die Überlebenschancen signifikant. Die Langzeitüberlebensraten von Kindern liegen bereits im zweiten Rezidiv bei nur 4 bis 27 % (Yamanaka 2012). Darüber hinaus haben Patienten mit multiplen Rückfällen ein deutlich erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen und Toxizitäten in Verbindung mit der vorangegangenen hochtoxischen Chemotherapie (Bhojwani 2013).</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde die große Bedeutung des Endpunktes EFS in der Pädiatrie bereits im G-BA diskutiert (G-BA 2019). Das ereignisfreie Überleben korreliert bei der rezidierten ALL bei Kindern mit dem Gesamtüberleben, wie in zahlreichen Studien gezeigt wurde (Brown 2021, Locatelli 2021, Oskarsson 2016, Schrappe 2018, Sun 2018).</p> <p>Operationalisierung und Nachbeobachtung für den Endpunkt kumulative Rezidivinzidenz entspricht dem Endpunkt EFS. Eine Patientenrelevanz ist daher auch hier gegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte EFS und kumulative Rezidivinzidenz sollten als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung des Zusatznutzens aufgenommen werden.</p>	
--	--

<p>S. 22</p>	<p>III) Potentieller Randomisierungsbruch für die Endpunkte EFS und kumulative Rezidivinzidenz</p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>Die Analyse des Endpunkts „Ereignisfreies Überleben“, der das Scheitern eines potentiell kurativen Therapieansatzes abbilden soll, erfolgte über Ereigniszeitanalysen. [...] Entsprechend der Operationalisierung der Einzelkomponenten „CR“ und „Rezidive“ wurden nur Patientinnen und Patienten mit einer CR bzw. mit einer CR nach Abschluss der 4-wöchigen Behandlungsphase berücksichtigt. Durch den hierdurch entstehenden Randomisierungsbruch sind die Ergebnisse per se potentiell hochverzerrt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund von Einschränkungen in der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität nur ergänzend dargestellt.</i></p> <p><u>Kumulative Rezidivinzidenz</u></p> <p><i>Vor diesem Hintergrund wäre auch hier wie beim Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ ein potentieller Randomisierungsbruch nicht auszuschließen, wenn davon ausgegangen wird, dass nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die eine Heilung erreicht haben und dann im Anschluss ein Rezidiv erreichten.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wie zuvor beschrieben, befanden sich bereits bei Einschluss in die Studie nahezu alle Kinder – die zuvor bereits drei Chemotherapie-Blöcke (Induktion und Hochrisiko-Konsolidierung 1+2) erhalten hatten – in Remission (M1 Knochenmark mit < 5 % Blasten). Allerdings wiesen viele Kinder noch eine minimale Resterkrankung auf. Nur zwei Patienten im HC3-Arm (keiner im Blinatumomab-</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>„</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Ereignisfreies Überleben</p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. 6 Das Ereignisfreie Überleben (EFS) ist primärer Endpunkt der Studie 20120215 und definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zu jeglicher Ursache des Therapieversagens, definiert als: • ein Rezidiv oder Vorliegen eines Knochenmarksstatus vom Typ M2 ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR oder • Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung oder • Sekundärtumor oder • Tod jeglicher Ursache je nachdem, was zuerst eintrat. Zum Endpunkt EFS liegen die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 17. Juli 2019 vor. Am häufigsten traten unter den Ereignissen, die jeweils zuerst eintraten, Rezidivereignisse auf (24 % unter Blinatumomab bzw. 54 % unter HC3), gefolgt von jeweils wenigen Todesereignissen in beiden Behandlungsarmen. Hinsichtlich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR“ sowie „sekundäres Malignom“ traten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf bzw. keine Ereignisse, die in Relation zu den anderen Ereignissen zuerst auftraten. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Stellungnahmeverfahren dar, dass die Nachverfolgbarkeit aller Patientinnen und Patienten der ITT-Population, einschließlich der Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT, für den gesamten</p>
--------------	---	--

	<p>Arm) hatten bei Studieneinschluss ein M2 Knochenmark ($\geq 5\%$ und $< 25\%$ Blasten) und somit keine CR (Appendix D, (Amgen 2020)). Unter der Studienmedikation erreichten anschließend alle Patienten eine CR („<i>Failure to achieve a CR following treatment with investigational product = 0</i>“). Das minimale EFS im HC3-Arm betrug 0,3 Monate (9 Tage) und entsprach damit einem Rezidiv oder Todesfall, der unmittelbar nach Therapieende eintrat (Appendix E, (Amgen 2020)).</p> <p>Ein Randomisierungsbruch bzw. hierdurch potentiell hochverzerrte Ergebnisse sind daher ausgeschlossen, die Endpunkte EFS und kumulative Rezidivinzidenz sind patientenrelevant und valide.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte EFS und kumulative Rezidivinzidenz sollten als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung des Zusatznutzens aufgenommen werden.</p>	<p>Studienzeitraum für den Endpunkt EFS analog zum Gesamtüberleben gewährleistet war. Bezüglich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz kein CR“ und „Rezidive“ wurde zur Kritik in der Nutzenbewertung, bezüglich der Unsicherheit, ob bei der Erfassung jeweils standardisierte Kriterien berücksichtigt wurden und bezüglich der Unklarheit durch wen die Beurteilung eines Rezidivs und einer CR erfolgte, im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer klargestellt, dass jeweils standardisierte Kriterien zur Beurteilung eines Rezidivs und einer CR herangezogen wurden. Da diese Beurteilung vorliegend im Rahmen einer offenen Studie durch einen lokalen Prüfarzt unverblindet vorgenommen wurde, verbleibt aus Sicht des G-BA jedoch eine Unsicherheit dahingehend, inwieweit die Kenntnis über die Therapie in der Studie die Beurteilung beeinflusst haben kann. Insgesamt lassen sich auf Basis der vorliegenden Operationalisierung und Ergebnisse des Endpunktes EFS auch unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheit hinreichend belastbare Schlussfolgerungen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten ableiten. Das Ergebnis zum Endpunkt EFS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu HC3.</p> <p>”</p>
S. 22	<p>IV) Patientenrelevanz und Operationalisierung der MRD-Remission</p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>Der Endpunkt „MRD-Remission“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz ergänzend berücksichtigt.</i></p> <p>[...]</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>“</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>MRD-Remission Die MRD-Remissionsrate innerhalb eines Behandlungszyklus wurde mittels PCR-Analyse oder mittels Durchflusszytometrie durch die Reduktion der Leukämiezellen auf unter $< 10^{-4}$ (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen) zum Ende der Behandlung bestimmt. Das</p>

<p>S. 23</p>	<p><i>Des Weiteren ist unklar, wie der Bestimmungszeitraum des Endpunkts „innerhalb eines Behandlungszyklus“ operationalisiert ist. Erfolgte die Erhebung am Ende der Verabreichung der aktiven Therapie, d. h. nach 4 Wochen unter Blinatumomab und nach 1-wöchiger HC3-Behandlung oder jeweils am Ende des ersten einmaligen, in beiden Gruppen 4 Wochen langen Behandlungszyklus.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Unklar ist, in welchem Umfang eine Durchflusszytometrie zum Einsatz kam bzw. ob durch diese Methode fehlende PCR-Messungen ersetzt wurden. Hierbei ist zudem zu beachten, dass unklar ist, ob deren Messergebnisse hinsichtlich Messgenauigkeit, Reliabilität und Nachweisgrenze mit denen der PCR vergleichbar sind.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Laut Einschlusskriterien der Studie mussten für jeden Patient – mit Ausnahme von Patienten mit isoliertem extramedullären Rezidiv oder mit technischen und / oder logistischen Hürden bei der Knochenmarksentnahme – Primer und Referenz-DNA für die PCR-Analyse vorliegen (Appendix F, (Amgen 2020a)). Alle Patienten des Full-Analysis-Set waren auch Teil des MRD-Evaluable-Set, womit für jeden Patienten zur Baseline ein MRD-Wert ermittelt werden konnte (in Ausnahmefällen nur basierend auf Durchflusszytometrie) (Appendix G, (Amgen 2020)). Die Messung erfolgte in der Regel anhand beider Methoden, um sicherzustellen, dass mindestens ein Messergebnis für den jeweiligen Messzeitpunkt vorlag. Die Messung erfolgte unabhängig der Gruppenzugehörigkeit an Tag 29 (± 2 Tage) nach Behandlungsbeginn, womit die Beobachtungszeiten in beiden Gruppen gleich war (Appendix B, (Amgen 2020a)). Fast alle Patienten (49 von 54 Patienten im Blinatumomab-Arm, 48 von 54 Patienten im HC3-Arm) wurden mittels PCR getestet. Zusätzlich wurden alle bis auf jeweils einen Patienten (in beiden Armen 53</p>	<p>Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Diesbezügliche Studien speziell für die Patientenpopulation mit rezidivierter 7 oder refraktärer B-Vorläufer ALL liegen jedoch nicht vor. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MRDNegativität wird als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt.</p> <p>”</p>
--------------	---	--

<p>von 54 Patienten) mit Durchflusszytometrie getestet (Appendix B, (Amgen 2020a).</p> <p>Somit wurden fehlende PCR-Messungen nicht durch Durchflusszytometrie ersetzt, sondern die Ergebnisse der Durchflusszytometrie ergänzend dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden waren vergleichbar (MRD-Ansprechrates im Blinatumomab-Arm 89,8 % mit PCR bzw. 90,6 % mit Durchflusszytometrie; MRD-Ansprechrates im HC3-Arm 54,2 % mit PCR bzw. 60,4 % mit Durchflusszytometrie) (Appendix B, (Amgen 2020a)).</p> <p>Beide Methoden sind länderübergreifend standardisiert, und die Sensitivität beider Methoden beträgt mindestens < 0,01 % (Brüggemann 2010, NCCN 2021). Die Methoden ergänzen sich komplementär und sind weitgehend vergleichbar hinsichtlich Messgenauigkeit, Reliabilität und Nachweisgrenze (Brüggemann 2010, Hrabovsky 2018, Rocha 2019).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt MRD-Remission sollte als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung des Zusatznutzens aufgenommen werden.</p>	
---	--

<p>S. 26</p>	<p>V) Weitere Aspekte</p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, ob die Patientinnen und Patienten nach erreichter CR bei Erhalt einer alloHSZT weiterhin in einer CR verblieben sein müssen oder möglicherweise trotz Verlust einer vorigen CR noch eine alloHSZT erhalten konnten.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Dossier wurde die Anzahl der allogenen transplantierten Patienten dargestellt, die sich in CR befanden. Während alle 48 transplantierten Patienten des Blinatumomab-Arms sich in CR befanden, erhielten acht der 46 transplantierten Patienten aus dem HC3-Arm trotz eines Rezidivs bzw. des Verlusts einer vorigen CR eine alloHSZT (Appendix H, (Amgen 2021a)). Dieses Vorgehen wird als „Ultima ratio“ gewählt, um zumindest eine geringe Chance zu wahren, das Leben der Kinder zu retten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die CR ist für alle Patienten den Studienunterlagen zu entnehmen, und vollumfänglich in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>S. 62</p>	<p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>Die Angaben des pU zur Beobachtungszeit der UE in Modul 4 beziehen sich auf einen Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem was zuerst auftrat. Im Studienprotokoll sind differierende Erhebungszeitpunkte und daraus resultierend differierende Beobachtungszeiträume angegeben [...], sodass unklar bleibt, welche (S)UE bzw. über welchen Zeitraum (S)UE erhoben oder berichtet wurden. Anhand der im Ergebnisteil dargestellten Kaplan-Meier-Kurven zu den UE könnte vermutet werden, dass sich die Angaben nur auf einen Zeitraum bis 30 Tage nach jeweiligem Behandlungsende beziehen (insgesamte</i></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>„</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem, was zuerst auftrat, dargestellt. Da die Chemotherapie über sechs Tage, Blinatumomab über 28 Tage verabreicht wurde, ergibt sich eine Beobachtung von im Median 1,93 Monaten im Blinatumomab-Arm und 1,18 Monaten im HC3-Arm.</p>

	<p><i>Beobachtung im Median 1,93 Monate im Blinatumomab-Arm und 1,18 Monate im HC3-Arm). Aufgrund der Art der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Ereignis lässt sich dies jedoch anhand der Kurven nicht abschließend einschätzen.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Dossier wurden UEs von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem was zuerst auftrat, dargestellt. Da die Chemotherapie über sechs Tage (Appendix I, (Amgen 2020a)), Blinatumomab über 28 Tage verabreicht wurde, ergibt sich eine insgesamt Beobachtung von im Median 1,93 Monaten im Blinatumomab-Arm und 1,18 Monaten im HC3-Arm.</p> <p>Trotz der um einen Dreiviertelmonat längeren Beobachtungszeit der UE zeigte sich unter Blinatumomab eine signifikant verbesserte Verträglichkeit (Reduktion des Risikos für UE ≥ Grad 3 CTCAE um 59 % und des Risikos für SUE um 51 %).</p>	”
<p>S. 29</p> <p>S. 58</p>	<p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>Aufgrund fehlender Informationen im Studienprotokoll ist unklar, inwieweit die UE von besonderem Interesse präspezifiziert waren; auch fehlen Angaben zu den Erhebungszeitpunkten.</i></p> <p><i>Zu den in SAP-Version 1.0 präspezifizierten UE von besonderem Interesse „Lymphopenie“, „Knochenmarkstoxizität (Zytopenien)“, „Hepatotoxizität“, „Nephrotoxizität“ und „QT-Verlängerung“ liegen keine weiteren Angaben in den Studienunterlagen vor; „Pankreatitis“ war in Version 1.0 noch nicht als UE von besonderem Interesse festgelegt.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte der UE von besonderem Interesse erfolgten nach Prüfplan analog der Erfassung der UE und SUE (Appendix H, (Amgen 2020a). Bis auf „Pankreatitis“ waren alle UE</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

<p>von besonderem Interesse im SAP Version 1.0 präspezifiziert ((Amgen 2020b)). In der SAP-Zusatzinformation vom 12.12.2019 wurde die Darstellung der „Lymphopenien“, „Knochenmarkstoxizität (Zytopenien)“, „Hepatotoxizität“, „Nephrotoxizität“ und „QT-Verlängerung“ final überarbeitet. Lymphopenien wurden aus der Liste der UE von besonderem Interesse gestrichen, da bereits das UE mit dem Preferred Term „Weiße Blutkörperchen erniedrigt“ ausgewertet wurde ((Amgen 2021a)). Die Ergebnisse der UE „Knochenmarkstoxizität (Zytopenien)“, „Hepatotoxizität“, „Nephrotoxizität“ und „QT-Verlängerung“ liegen in Form zusammenfassender Ergebnistabellen nach absteigender Ereignishäufigkeit im CSR vor (Appendix J, (Amgen 2020)).</p>	
---	--

Literaturverzeichnis

1. Amgen 2020. Clinical Study Report CSR - 20120215. Data on file.
2. Amgen 2020a. Clinical Study Report: 20120215; 16.1.1 Protocol and Amendments. Data on file.
3. Amgen 2020b. Clinical Study Report: 20120215; 16.1.9 Documentation of Statistical Methods. Data on file.
4. Amgen 2021. Fachinformation - BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 17.11.2021.
5. Amgen 2021a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4 E - Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen CD19-positiven B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4988/2021_07_19_Modul4E_Blinatumomab.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.
6. AWMF 2021. Akute lymphoblastische Leukämie - ALL - im Kindesalter. Version 05_2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014I_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf, abgerufen am: 16.11.2021.
7. Bartram, C. R., Schrauder, A., Köhler, R. und Schrappe, M. 2012. Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment. Dtsch Arztebl Int 109(40): 652-658.
8. Basso, G., Veltroni, M., Valsecchi, M. G., Dworzak, M. N., Ratei, R., Silvestri, D., Benetello, A., Buldini, B., Maglia, O., Masera, G., Conter, V., Arico, M., Biondi, A. und Gaipa, G. 2009. Risk of Relapse of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Is Predicted By Flow Cytometric Measurement of Residual Disease on Day 15 Bone Marrow. 27(31): 5168-5174.
9. Bhojwani, D. und Pui, C. H. 2013. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol 14(6): e205-217.
10. Brody, T. 2012. Hematological Cancers. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123919113000177>, abgerufen am: 12.11.2021.
11. Brown, P. A., Ji, L., Xu, X., Devidas, M., Hogan, L. E., Borowitz, M. J., Raetz, E. A., Zugmaier, G., Sharon, E., Bernhardt, M. B., Terezakis, S. A., Gore, L., Whitlock, J. A., Pulsipher, M. A., Hunger, S. P. und Loh, M. L. 2021. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA 325(9): 833-842.
12. Brüggemann, M., Schrauder, A., Raff, T., Pfeifer, H., Dworzak, M., Ottmann, O. G., Asnafi, V., Baruchel, A., Bassan, R., Benoit, Y., Biondi, A., Cavé, H., Dombret, H., Fielding, A. K., Foà, R., Gökbuget, N., Goldstone, A. H., Goulden, N., Henze, G., Hoelzer, D., Janka-Schaub, G. E., Macintyre, E. A., Pieters, R., Rambaldi, A., Ribera, J. M., Schmiegelow, K.,

- Spinelli, O., Stary, J., von Stackelberg, A., Kneba, M., Schrappe, M. und van Dongen, J. J. 2010. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 24(3): 521-535.
13. Butturini, A. M., Dorey, F. J., Lange, B. J., Henry, D. W., Gaynon, P. S., Fu, C., Franklin, J., Siegel, S. E., Seibel, N. L., Rogers, P. C., Sather, H., Trigg, M., Bleyer, W. A. und Carroll, W. L. 2007. Obesity and Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *25(15): 2063-2069.*
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5774/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_ZD.pdf, abgerufen am: 16.11.2021.
 15. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2016. Akute lymphoblastische Leukämie - ALL - im Kindesalter - S1 Leitlinie AWMF. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014I_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04-abgelaufen.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
 16. Hrabovsky, S., Folber, F., Horacek, J. M., Stehlikova, O., Jelinkova, H., Salek, C. und Doubek, M. 2018. Comparison of Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction and Eight-color Flow Cytometry in Assessment of Minimal Residual Disease in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 18(11): 743-748.
 17. Hunger, S. P. and Mullighan, C. G. 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *373(16): 1541-1552.*
 18. Locatelli, F., Schrappe, M., Bernardo, M. E. und Rutella, S. 2012. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 120(14): 2807-2816.
 19. Locatelli, F., Zugmaier, G., Rizzari, C., Morris, J. D., Gruhn, B., Klingebiel, T., Parasole, R., Linderkamp, C., Flotho, C., Petit, A., Micalizzi, C., Mergen, N., Mohammad, A., Kormany, W. N., Eckert, C., Möricke, A., Sartor, M., Hrusak, O., Peters, C., Saha, V., Vinti, L. und von Stackelberg, A. 2021. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 325(9): 843-854.
 20. Martin, A., Morgan, E. und Hijjiya, N. 2012. Relapsed or refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia: current and emerging treatments. *Paediatr Drugs* 14(6): 377-387.
 21. Nachman, J. B., La, M. K., Hunger, S. P., Heerema, N. A., Gaynon, P. S., Hastings, C., Jr, L. A. M., Sather, H., Devidas, M., Freyer, D. R., Steinherz, P. G. und Seibel, N. L. 2009. Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia Have an Excellent Outcome With Chemotherapy Alone and Benefit From Intensive Postinduction Treatment: A Report From the Children's Oncology Group. *27(31): 5189-5194.*
 22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2021 - October 22, 2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in

Oncology (NCCN Guidelines®). Verfügbar unter: <https://www.pojjaya.org/wp-content/uploads/2021/03/NCCN-Acute-Lymphoblastic-Leukemia-Pediatric-and-AYA-Evidence-Block.pdf>, abgerufen am: 16.11.2021.

23. Oskarsson, T., S., S., Arvidson, J., Forestier, E., Montgomery, S., Bottai, M., Lausen, B., Carlsen, N., Hellebostad, M., Lähteenmäki, P., Saarinen-Pihkala, U., Jónsson, Ó. und Heyman, M. 2016. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica* 101(1): 68-76.
24. Parker, C., Waters, R., Leighton, C., Hancock, J., Sutton, R., Moorman, A. V., Ancliff, P., Morgan, M., Masurekar, A., Goulden, N., Green, N., Révész, T., Darbyshire, P., Love, S. und Saha, V. 2010. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet* 376(9757): 2009-2017.
25. Rocha, J. M. C., Xavier, S. G., Souza, M. E. L., Murao, M. und de Oliveira, B. M. 2019. Comparison between flow cytometry and standard PCR in the evaluation of MRD in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the GBTLI LLA - 2009 protocol. *Pediatr Hematol Oncol* 36(5): 287-301.
26. Schrappe, M., Möricke, A., Attarbaschi, A., von Stackelberg, A., Creutzig, U., Reinhardt, D., Suttrop, M., Rensing-Ehl, A., Ehl, S., Burkhardt, B., Klapper, W., Wößmann, W., Körholz, D., Mauz-Körholz, C. und Niemeyer, C. (2018). *Leukämien und Lymphome. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Niemeyer, C. and Eggert, A. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 267-357.
27. Schultz, K. R., Bowman, W. P., Aledo, A., Slayton, W. B., Sather, H., Devidas, M., Wang, C., Davies, S. M., Gaynon, P. S., Trigg, M., Rutledge, R., Burden, L., Jorstad, D., Carroll, A., Heerema, N. A., Winick, N., Borowitz, M. J., Hunger, S. P., Carroll, W. L. und Camitta, B. 2009. Improved Early Event-Free Survival With Imatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 27(31): 5175-5181.
28. Sun, W., Malvar, J., Sposto, R., Verma, A., Wilkes, J. J., Dennis, R., Heym, K., Laetsch, T. W., Widener, M., Rheingold, S. R., Oesterheld, J., Hijiya, N., Sulis, M. L., Huynh, V., Place, A. E., Bittencourt, H., Hutchinson, R., Messinger, Y., Chang, B., Matloub, Y., Ziegler, D. S., Gardner, R., Cooper, T., Ceppi, F., Hermiston, M., Dalla-Pozza, L., Schultz, K. R., Gaynon, P., Wayne, A. S. und Whitlock, J. A. 2018. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia* 32(11): 2316-2325.
29. WHO-ICTRP 2014. Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02101853. National Cancer Institute (NCI). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02101853>, abgerufen am: 15.11.2021.
30. Yamanaka, J., Bon, V., Schrauder, A., Peters, C., Henze, G. n. und von Stackelberg, A. 2012. Risk Factors, Treatment and Outcome of 2nd Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Results of the ALL-REZ BFM Registry. *Blood* 120(21): 668-668.
31. Yiallourous, M. 2021. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Kurzinformation. Verfügbar unter: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinfo13072021_ger.pdf, abgerufen am: 12.11.2021.

5.2 Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Datum	22. November 2021
Stellungnahme zu	Blinatumomab (Blincyto®)
Stellungnahme von	<i>DGHO, GPOH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses Verfahren zu Blinatumomab (Blinicyto®) in der Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) beschäftigt sich mit dem Einsatz dieses bispezifischen Antikörper bei pädiatrischen Patient*innen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19+ B-Vorläufer ALL (Ph+ ALL). Blinatumomab war bisher zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen in verschiedenen Behandlungssituationen sowie bei pädiatrischen Patient*innen im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer ALL, die refraktär oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert sind oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert sind. Blinatumomab wurde jetzt zusätzlich zugelassen zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierung. Das Verfahren zu Blinatumomab wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Festlegung eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine Fortsetzung der Chemotherapie-Konsolidierung, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.• Für diese Nutzenbewertung liegen die Daten einer Phase III-Studie vor.• Die Konsolidierung mit Blinatumomab führte bei pädiatrischen Patient*innen gegenüber Chemotherapie zur Erhöhung der Rate MRD-negativer Remissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und zur nachhaltigen Steigerung der Überlebensrate nach 4 Jahren.• Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag signifikant niedriger als im Kontrollarm.	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Einsatz von Blinatumomab in der Konsolidierung von pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv steigert die Heilungsrate bei gleichzeitiger Reduktion der Rate schwerer Nebenwirkungen. Der Vorschlag der Festlegung eines erheblichen Zusatznutzens ist nachvollziehbar.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter. Hier ist die ALL mit einer Inzidenz von 3,3/100.000 Einwohner <15 Jahre die häufigste Krebserkrankung [1]. Bei über 50-jährigen Patienten steigt die Inzidenz erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000). Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,2-1,4:1,0). B-Vorläufer-ALL sind etwa 4mal häufiger als T-Vorläufer-ALL.</p> <p>Das klinische Bild der ALL ist charakterisiert durch die Proliferation und Akkumulation maligne entarteter, unreifer lymphatischer Blasten in Knochenmark, Blut, lymphatischem und nicht-lymphatischem Gewebe. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod.</p> <p>Die ALL-Therapie bei Kindern wird risikoadaptiert mit geprüften Polychemotherapieelementen durchgeführt. Weltweit standardsetzend waren die Ergebnisse der deutschen BFM-Studiengruppe [3, 4]. Die Therapie hat das Ziel, durch frühe Therapieintensivierung einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die Indikation zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) besteht bei der ALL bei einer Subgruppe mit besonders schlechter Prognose, die sich aus primär genetisch definierten ALL -Subtypen, und aus Patienten mit schlechtem Therapieansprechen zusammensetzt. Die Überlebensraten betragen in Abhängigkeit von den initialen Risikofaktoren bei der ALL im Durchschnitt 85% [5].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie der ALL wird altersunabhängig in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Ziel der Induktionstherapie ist eine komplette Remission (CR) der Erkrankung. Das</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Erreichen einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. Heilung der Erkrankung. Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der kompletten Remission und werden unter dem Begriff der Postremissionstherapie zusammengefasst. Unter dem Begriff der Konsolidationstherapie wird auch die allogene Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation (SZT) subsummiert.</p> <p>Etwa 15% der pädiatrischen Patient*innen mit B-Linien-ALL rezidivieren nach initialer Chemotherapie. Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten. Allerdings sind die Patientenkollektive sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen sehr heterogen [3, 4, 5]. Die Erfolgsaussichten einer Rezidivtherapie sind deutlich schlechter als bei der Erstdiagnose. Rezidive werden in Abhängigkeit vom Ort und von der Zeit nach der Diagnose in Standard- bzw. Hoch-Risiko eingestuft [3, 4].</p> <p>In den letzten Jahren wurden mehrere neue Arzneimittel für die Therapie der rezidivierten oder refraktären ALL von der EMA zugelassen. Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper, ein sogenannter „bispecific T-Cell Engager (BITE). Blinatumomab war das erste, in dieser Gruppe zugelassene BITE-Konstrukt. Es bindet zum einen an CD19, ein Pan-B-Zell-Antigen, das bei >95% der Patient*innen mit B-Vorläufer-ALL nachweisbar ist, gleichzeitig an das T-Zell-Antigen CD3. Die direkte Verbindung von T-Zell- und Leukämiezell-Antigen führt zur immunvermittelten Lyse der CD19 positiven Zielzelle. Blinatumomab wurde bei der ALL in verschiedenen Behandlungssituationen getestet und zugelassen [6-10].</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Blinatumomab bei Patient*innen ≥ 1 und < 18 Jahre mit Hoch-Risiko-Rezidiv einer CD19 positiven, Ph- B-Zell-ALL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Blinatumomab bei pädiatrischen Patient*innen mit Hochrisiko-Rezidiv</p> <table border="1" data-bbox="165 1278 1377 1394"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1278 353 1394">Studie</th> <th data-bbox="353 1278 546 1394">Patienten</th> <th data-bbox="546 1278 779 1394">Kontrolle</th> <th data-bbox="779 1278 987 1394">Neue Therapie</th> <th data-bbox="987 1278 1061 1394">N¹</th> <th data-bbox="1061 1278 1216 1394">EFÜ³</th> <th data-bbox="1216 1278 1377 1394">ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	EFÜ ³	ÜL ⁴								
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	EFÜ ³	ÜL ⁴									

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Locatelli, 2021 [11]	≥1 < 18 Jahre	Chemotherapie - Konsolidierung	Blinatumomab	108	7,6 vs n.e. 0,33 ⁶ p < 0,001	n.e., vs n.e. 0,33 ⁶ p = 0,003	
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² CR – Rate kompletter Remissionen; ³ RFÜ – hämatologisches rezidivfreies Überleben in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p> <p>Im Juni 2021 erhielt Blinatumomab die Zulassung der EMA für die Therapie von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv.</p>							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Blinatumomab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet ist eine Chemotherapie-Konsolidierung, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist eine internationale, multizentrische randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Blinatumomab versus einer Chemotherapie-Konsolidierung. In die Studie wurden Kinder älter als 28 Tage und jünger als 18 Jahre aufgenommen. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Letzter Datenschnitt war der 14. September 2020.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Das klare Therapieziel in der Behandlung dieser jungen ALL-Patienten ist einzig die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, d. h. die Heilung. In der formalen Auswertung ist die Verlängerung der medianen Überlebenszeit nur eingeschränkt relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve. In der Zulassungsstudie lag die Überlebensrate nach 48 Monaten bei 82,2% im Blinatumomab- versus 51,9% im Chemotherapie-Arm.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>”</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist sekundärer Endpunkt der Studie 20120215 und definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für das Gesamtüberleben liegen Daten für zwei Datenschnitte vor (17. Juli 2019 und 14. September 2020). Der zweite Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA gefordert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den entsprechenden Ergebnissen beider Datenschnitte jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Blinatumomab. Die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts bestätigen die bereits im ersten Datenschnitt vorliegende Verbesserung im Gesamtüberleben und erlauben zudem eine präzisere Schätzung der Ergebnisse im Vergleich zum ersten Datenschnitt. Die Mediane der Überlebenszeit wurden in beiden Studienarmen nicht erreicht. In der Nutzenbewertung wurde kritisiert, dass eine Erhebung</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>des Überlebensstatus über die Konsolidierungsphase hinaus nur für Patientinnen und Patienten vorgesehen war, die eine alloHSZT erhielten. Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer präzisiert, dass die Nachverfolgbarkeit aller Patientinnen und Patienten der ITT-Population, einschließlich der Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT, für den gesamten Studienzeitraum gewährleistet war, womit die Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben bezüglich des Follow-up als valide angesehen wird. Im Ergebnis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Blinatumomab im Vergleich zu HC3 in einem Ausmaß, das als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</p> <p>Das ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen, mit in die Berechnung ein. Sowohl Rezidiv als auch primäres Therapieversagen sind für Patienten sehr relevante Ereignisse. Das ereignisfreie Überleben wurde durch Blinatumomab signifikant verlängert.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>”</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Ereignisfreies Überleben</p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. 6 Das Ereignisfreie Überleben (EFS) ist primärer Endpunkt der Studie 20120215 und definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zu jeglicher Ursache des Therapieversagens, definiert als: • ein Rezidiv oder Vorliegen eines Knochenmarksstatus vom Typ M2 ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR oder • Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>oder • Sekundärtumor oder • Tod jeglicher Ursache je nachdem, was zuerst eintrat. Zum Endpunkt EFS liegen die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 17. Juli 2019 vor. Am häufigsten traten unter den Ereignissen, die jeweils zuerst eintraten, Rezidivereignisse auf (24 % unter Blinatumomab bzw. 54 % unter HC3), gefolgt von jeweils wenigen Todesereignissen in beiden Behandlungsarmen. Hinsichtlich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR“ sowie „sekundäres Malignom“ traten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf bzw. keine Ereignisse, die in Relation zu den anderen Ereignissen zuerst auftraten. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Stellungnahmeverfahren dar, dass die Nachverfolgbarkeit aller Patientinnen und Patienten der ITT-Population, einschließlich der Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT, für den gesamten Studienzeitraum für den Endpunkt EFS analog zum Gesamtüberleben gewährleistet war. Bezüglich der Einzelkomponenten „nach Behandlung mit Prüfsubstanz kein CR“ und „Rezidive“ wurde zur Kritik in der Nutzenbewertung, bezüglich der Unsicherheit, ob bei der Erfassung jeweils standardisierte Kriterien berücksichtigt wurden und</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bezüglich der Unklarheit durch wen die Beurteilung eines Rezidivs und einer CR erfolgte, im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer klargestellt, dass jeweils standardisierte Kriterien zur Beurteilung eines Rezidivs und einer CR herangezogen wurden. Da diese Beurteilung vorliegend im Rahmen einer offenen Studie durch einen lokalen Prüfarzt unverblindet vorgenommen wurde, verbleibt aus Sicht des G-BA jedoch eine Unsicherheit dahingehend, inwieweit die Kenntnis über die Therapie in der Studie die Beurteilung beeinflusst haben kann. Insgesamt lassen sich auf Basis der vorliegenden Operationalisierung und Ergebnisse des Endpunktes EFS auch unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheit hinreichend belastbare Schlussfolgerungen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten ableiten. Das Ergebnis zum Endpunkt EFS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu HC3.“</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. MRD Rate</p> <p>Die Rate von Remissionen ohne Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD) lag im Blinatumomab-Arm mit etwa 90% signifikant höher mit 55-60% in der Kontrolle. Die „Unschärfe“ der Angaben kommt von den etwas unterschiedlichen Ergebnissen in Abhängigkeit der Methodik zum Nachweis von MRD (Durchflusszytometrie oder PCR).</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>„</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>MRD-Remission</p> <p>Die MRD-Remissionsrate innerhalb eines Behandlungszyklus wurde mittels PCR-Analyse oder mittels Durchflusszytometrie durch die Reduktion der Leukämiezellen auf unter $< 10^{-4}$ (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen) zum Ende der Behandlung bestimmt. Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Diesbezügliche Studien speziell für die Patientenpopulation mit rezidivierter 7 oder refraktärer B-Vorläufer ALL liegen jedoch nicht vor. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MRDNegativität wird als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt.</p> <p>„</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>„ <u>Lebensqualität</u> In der Studie 20120215 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. „</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad lag im Blinatumomab-Arm mit 57,4 vs 82,4% signifikant niedriger als in der Kontrolle. Insbesondere schwere hämatologische Nebenwirkungen und febrile Neutropenie traten seltener auf. Erhöhte Temperatur war häufiger unter Blinatumomab.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>„ Nebenwirkungen ...In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und bezüglich der SUEs jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein bedeutsamer Vorteil von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt. „</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist ausführlich. In der Zusammenfassung werden nur positive Effekte gesehen. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die bisher vorliegenden Daten zu Blinatumomab deuten darauf hin, dass die nachhaltige Wirksamkeit dieses bispezifischen Antikörpers besonders hoch ist, wenn der Antikörper bei niedriger Leukämie-Last eingesetzt wird [].</p> <p>Das bestätigt sich durch die jetzt vorliegende Studie zum Einsatz von Blinatumomab als drittem Baustein einer Konsolidierung in der Rezidivtherapie. Die Steigerung der Rate von MRD Negativität führt zur signifikanten Steigerung der Rate von Patient*innen mit nachhaltigem ereignisfreien Überleben und einer signifikanten Verbesserung der Mortalitätsdaten.</p> <p>Gleichzeitig ist die Rate schwerer Nebenwirkungen signifikant niedriger als im Kontroll-Chemotherapiearm.</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden bei den Kindern bzw. den Eltern nicht erhoben.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>„</p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>Gesamtbewertung / Fazit Für die vorliegende Nutzenbewertung von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer PhiladelphiaChromosom-negativen, CD19- positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie liegen aus der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie 20120215 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber einer Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC3) vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studie belegt zum einen die überlegene Wirksamkeit von Blinatumomab als Bestandteil der Konsolidierung bei Patient*innen mit Hochrisiko-Rezidiv, zum anderen aber auch die Durchführbarkeit aussagekräftiger, randomisierter Studie bei (sehr) seltenen Indikationen wie der pädiatrischen ALL auf der Grundlage exzellenter Studiengruppen-Infrastrukturen und konsentierter Standardtherapien für den Vergleichsarm.</p>	<p>statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab im Vergleich zu HC3 in einem Ausmaß, das als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet wird. Das Ergebnis zum Endpunkt EFS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zu HC3. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und bezüglich der SUEs jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein bedeutsamer Vorteil von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt. In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben und zu den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19- positiven BVorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein erheblicher</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt wird. ”

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. www.gekid.de
2. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMra1400972
3. AWMF S1 Leitlinie Akute lymphoblastische (ALL) Leukämie im Kindesalter, 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-014.html>
4. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMra1400972
5. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2012;120(14):2807-2816. doi:10.1182/blood-2012-02-265884
6. Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G et al.: Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 34:4381-4389, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.3301](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301)
7. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS et al.: Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 16:57-66, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2)
8. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al.: Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 376:836-847, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1609783](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783)
9. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al.: Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 35:1795-1802, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.69.3531](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3531)
10. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al.: Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. *Eur J Cancer* 146:107-114, 2021. DOI: [10.1016/j.ejca.2020.12.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.022)
11. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C et al.: Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 325:843-854, 2021. DOI: [10.1001/jama.2021.0987](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987)

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Blinatumomab/Blincyto®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Blinatumomab ist unter anderem für die Behandlung pädiatrischer Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-) CD19-positiven (CD19+) B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie zugelassen. Am 01.11.2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Nutzenbewertung von Blinatumomab veröffentlicht.</p> <p>Im oben genannten Anwendungsgebiet von Blinatumomab ist für Patienten bis einschließlich 25 Jahren das Arzneimittel Tisagenlecleucel der Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) zugelassen, weshalb Novartis hiermit zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Blinatumomab Stellung nimmt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Bewertung, S. 23	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA erachtet den Endpunkt der MRD-Remission nicht als unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>In mehreren Studien wurde die minimale Resterkrankung als hochsignifikanter Parameter für die Prognose von Patienten mit einer B-Zell-ALL verifiziert [1, 2]. Die klinische Relevanz eines MRD-negativ-Status zu jedem Zeitpunkt während und nach einer Behandlung als Therapieziel konnte damit untermauert werden. Eine nicht nachweisbare MRD (MRD negativ) geht mit einer maximal günstigen Prognose für den Patienten einher. Wie die Studie AIEOP-BFM ALL 2000 als zu dem Zeitpunkt bislang größte multizentrische Interventionsstudie mit <i>de novo</i> ALL-Patienten eindrucksvoll zeigte, lag bei pädiatrischen Patienten mit einer MRD-negativen B-ALL zum Ende der Induktionstherapie die kumulative Inzidenz von Rezidiven nach fünf Jahren bei lediglich 6 % [2]. Im Vergleich dazu lag sie bei Patienten mit einem MRD-positiven Befund nach der Induktion zwischen 21 und 35 % [2]. In einer weiteren Studie lag die Zehnjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für pädiatrische Patienten mit MRD-negativem Status bei 77 %. Lag eine minimale Resterkrankung vor, so sank die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 32 % [1].</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens der Nachweise</p> <p>„</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>MRD-Remission Die MRD-Remissionsrate innerhalb eines Behandlungszyklus wurde mittels PCR-Analyse oder mittels Durchflusszytometrie durch die Reduktion der Leukämiezellen auf unter $< 10^{-4}$ (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen) zum Ende der Behandlung bestimmt. Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Diesbezügliche Studien speziell für die Patientenpopulation mit rezidivierender 7 oder refraktärer B-Vorläufer ALL liegen jedoch nicht vor. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt.</p> <p>„</p>

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der Bedeutsamkeit des MRD-Status für die Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs sollte der Endpunkt MRD-Remission nicht nur ergänzend dargestellt werden, sondern als patientenrelevant eingestuft und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.	
G-BA Bewertung S. 25	Anmerkung: Der G-BA bewertet das Scheitern der potentiellen Heilung, ausgehend von einem kurativen Therapieansatz, als grundsätzlich patientenrelevant an. In der vorliegenden Studie basiere laut G-BA die Einschätzung des Rezidivs hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Neben Unklarheiten in der Operationalisierung wird vom G-BA das Fehlen der Erhebung von spürbaren Krankheitssymptomen als Grund für die Fraglichkeit der Patientenrelevanz des Endpunkts <i>Kumulative Rezidivinzidenz</i> angeführt. Vorgeschlagene Änderung: Laut Leitlinien [3] erfolgt die Bewertung des Therapieansprechens bzw. die Definition eines Rezidivs ausschließlich auf Basis von Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Das Feststellen einer Heilung bzw. das Scheitern der Heilung erfolgt aufgrund des Vorhandenseins von zirkulierenden Blasten, Blasten im	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Knochenmark und Auftreten extramedullärer Manifestationen [3]. Zur Feststellung eines Rezidivs bzw. eines Therapieansprechens ist das Vorliegen spürbarer Symptome nicht ausschlaggebend.</p> <p>Das Scheitern einer potenziell kurativen Therapie ist daher, auch ohne die zusätzliche Erhebung von spürbaren Symptomen, eindeutig auf Basis der laut Leitlinien empfohlenen Untersuchungen festzustellen und als patientenrelevanter Endpunkt anzuerkennen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):e170580.
2. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014(1):244-9.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2022 - October 1, 2021. 2021 [abgerufen am 22.11.2021]. Abrufbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf.

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Blinatumomab (Blincyto)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2021 eine Nutzenbewertung zu Blinatumomab (Blincyto) von Amgen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Blinatumomab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer randomisierten Studie mit einem Vergleich zur Hochrisiko-Konsolidierungstherapie. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle positive Effekte beim Gesamtüberleben sowie Nebenwirkungen.</p> <p>Der Zusatznutzen des Orphan Drugs Blinatumomab gilt nach §35a SGB V durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (Ereignisfreies Überleben und MRD-Remission) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und vor dem Hintergrund der Therapiesituation einer multiresistenten Infektionskrankheit auch vom besonderen gesellschaftlichen Stellenwert. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier:Wirstoff Blinatumomab (D-703)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Dezember 2021

von 16:29 Uhr bis 17:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Rieth

Frau Friederich

Herr Dr. Schill

Frau Dr. Schrom

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Jäschke

Frau Dr. Templin

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. C. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Dr. Gökbuget

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH)**:

Herr Dr. von Stackelberg

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, es sind alle zugeschaltet, also können wir eine Minute früher anfangen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung zu Blinatumomab, Orphan, neues Anwendungsgebiet zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven Vorläufer-ALL. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. November 2021. Stellung genommen haben Amgen als pharmazeutischer Unternehmer, der diesen Wirkstoff in Verkehr gebracht hat, und Novartis Pharma. Des Weiteren liegt eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO und der GPOH vor sowie eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Amgen, den pharmazeutischen Unternehmer, sind zugeschaltet Herr Dr. Rieth, Frau Friederich, Herr Dr. Schill und Frau Dr. Schrom, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Dr. Gökbüget, für die GPOH Herr Dr. von Stackelberg, für Novartis Pharma Frau Jäschke und Frau Dr. Templin sowie vom vfa Herr Dr. Rasch.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zum Wirkstoff im konkreten neuen Anwendungsgebiet einzuführen und zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Daran schließt sich die Frage-und-Antwort-Runde an. Wer macht das für den pU? – Herr Rieth.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Guten Abend! Herzlichen Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen über den Zusatznutzen von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie, kurz ALL, im Rahmen der Konsolidierungstherapie diskutieren zu können. Bevor ich auf die aus unserer Sicht bedeutendsten Aspekte für die heutige Anhörung eingehe, will ich kurz meine Kolleginnen und meinen Kollegen vorstellen. Frau Dr. Schrom, die die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert hat, und Frau Friederich vertreten die Abteilung Marktzugang. Herr Dr. Schill ist von medizinischer Seite zuständig für Blinatumomab. Mein Name ist Achim Rieth; ich bin der ärztliche Leiter im Bereich Hämatologie/Onkologie bei Amgen.

Dieser Anhörung liegen die Daten der randomisierten Studie 215 zugrunde. Für die nachfolgende Diskussion über das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab sind für uns folgende Aspekte äußerst relevant. Erstens. Welcher therapeutische Bedarf besteht beim Hochrisiko-Erstrezidiv einer ALL bei Kindern? Zweitens. Welche Ergebnisse hat die randomisierte Studie 215 mit Blinatumomab gezeigt, und warum glauben wir, dass Blinatumomab in dieser neuen Indikation einen erheblichen Zusatznutzen hat?

Ich beginne mit dem therapeutischen Bedarf beim Hochrisiko-Erstrezidiv einer ALL bei Kindern. Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. In Deutschland sind jährlich etwa 500 Kinder davon betroffen. Glücklicherweise kann mit aktuellen Chemotherapie-Protokollen die große Mehrzahl der Kinder mit neu diagnostizierter ALL geheilt werden. Allerdings erleiden etwa 15 bis 20 Prozent der Kinder ein Rezidiv. Trotz des Fortschrittes in der Behandlung der neu diagnostizierten ALL bleiben die Heilungschancen bei Kindern mit einem Rezidiv schlecht. Insbesondere für Kinder mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv, also einem sehr frühen Rezidiv aufgrund einer recht aggressiven Erkrankung, ist die Prognose besonders schlecht. Die jährlich bis zu 30 betroffenen Kinder in Deutschland werden zunächst mit einer hochintensiven Multichemotherapie behandelt, um eine zweite MRD-negative Remission zu erreichen. Daran anschließend werden die Kinder allogenen Stammzelltransplantiert, da so die

größte Chance auf Heilung besteht. Trotz dieser intensiven Therapieabfolge überleben bislang jedoch weniger als die Hälfte dieser Kinder die ersten zwei Jahre nach ihrem ersten Rezidiv. Dabei ist die hohe Sterblichkeit nicht nur auf die Erkrankung selbst zurückzuführen, sondern auch auf die ausgeprägte Toxizität der Chemotherapie. Es werden neue Arzneimittel mit anderen Wirkmechanismen dringend benötigt, um sowohl das Überleben als auch die Verträglichkeit der Therapie substanziell zu verbessern. Blinatumomab erfüllt diese Anforderungen. Es ist eine chemotherapiefreie, hochwirksame Immuntherapie, ein sogenannter bispezifischer Antikörper. Blinatumomab führt die T-Zellen des Immunsystems an die malignen Leukämiezellen heran, sodass die Tumorzellen vom körpereigenen Immunsystem erkannt und zerstört werden können.

Kommen wir nun zur Studie 215 mit Blinatumomab. In dieser Studie wurde randomisiert verglichen, ob ein Zyklus einer Konsolidierungsmultichemotherapie durch einen Zyklus Blinatumomab ersetzt und damit Wirksamkeit und Verträglichkeit verbessert werden können. Blinatumomab hat in dieser Studie äußerst eindrucksvoll seine überragende Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber einer Multichemotherapie gezeigt. Die Rekrutierung dieser Studie konnte schon vorzeitig, bereits nach der ersten Zwischenanalyse, beendet werden, da die Überlegenheit von Blinatumomab bei sämtlichen Endpunkten der Studie so ausgeprägt war.

Im Folgenden nur die wichtigsten Ergebnisse. Beginnen möchte ich mit dem wohl bedeutendsten Endpunkt, dem Überleben. Das Sterberisiko wurde durch Blinatumomab gegenüber Chemotherapie um 67 Prozent signifikant reduziert. 83 Prozent der Kinder, die Blinatumomab erhielten, waren nach einem medianen Follow-up von 31 Monaten noch am Leben, unter Chemotherapie nur 60 Prozent. Dieser Unterschied im Überleben – rund 23 Prozentpunkte, also fast jedes vierte Kind konnte zusätzlich vor dem Tod bewahrt werden – ist erheblich und fast schon ein Quantensprung. Ähnliches gilt für das ereignisfreie Überleben. Auch bei diesem Endpunkt wurde das Ereignisrisiko, also das Risiko für Rezidiv oder Tod, um 67 Prozent signifikant reduziert. Nach Blinatumomab sind 69 Prozent der Kinder rezidivfrei am Leben, nach Chemotherapie nur 42 Prozent. Das Rezidivrisiko wurde ebenfalls mehr als halbiert. Die deutlich wirksamere Immuntherapie mit Blinatumomab drückte sich darüber hinaus in einem um 40 Prozent höheren MRD-Ansprechen aus. Es war also keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar. Das bessere Ansprechen und die gleichzeitig bessere Verträglichkeit führten schließlich zu einer höheren Rate an allogenen Transplantationen in kompletter Remission. Besonders erstaunlich und hervorzuheben ist, dass darüber hinaus die Verträglichkeit der Immuntherapie mit Blinatumomab signifikant und klinisch relevant verbessert war. Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse war um 51 Prozent, das für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad III oder höher sogar um 59 Prozent reduziert. Gerade für die erkrankten Kinder, aber auch für deren Familie ist diese gute Verträglichkeit der Therapie, die häufig sogar ambulant durchführbar ist, von entscheidender Bedeutung.

Zusammenfassend konnten somit nur durch einen einzigen Zyklus Blinatumomab im Vergleich zu einer hochintensiven Multichemotherapie das Ansprechen und die Überlebensrate der kleinen Patienten erheblich gesteigert werden, und dies bei gleichzeitig signifikant besserer Verträglichkeit. Blinatumomab ist daher der neue Therapiestandard im Rahmen der Konsolidierungstherapie bei Hochrisiko-Erstrezidiven.

Damit schließe ich und bedanke mich, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, die für uns wichtigen Punkte vorzutragen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen allen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth, für diese Einleitung. – Wir hatten bereits andere Orphanbewertungen dieses Wirkstoffs, darunter auch die zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven rezidivierter oder refraktärer ALL. Meine erste Frage geht an Sie sowie an die Kliniker zur Nutzenbewertung. In der Nutzenbewertung sind einige Limitationen bezüglich der

Operationalisierung der Endpunkte EFS und OS benannt worden, zu der ich gerne eine Einordnung aus Ihrer Sicht hätte. Zum einen wurde die fehlende Beobachtung von Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation über die Konsolidierung hinaus kritisiert. Zum anderen wurde angemerkt, dass eine unklare Standardisierung der Kriterien vorliege, die zur Beurteilung einer Komplettremission und von Rezidiven herangezogen worden seien. Hinterfragt wurde die Angabe, durch wen die Beurteilung des Krankheitsstatus oder des Rezidivs erfolgt sei. Man sieht in der Dossierbewertung einen Randomisierungsbruch durch alleinige Berücksichtigung von Patienten mit einer Komplettremission. Meine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, aber auch an die Kliniker: Wie schätzen Sie die in der Nutzenbewertung benannten Limitationen zur Operationalisierung der Endpunkte EFS und OS und die daraus abgeleitete fragliche Validität dieser Endpunkte ein? Es ist gesagt worden – das kommt auch in der Stellungnahme der Fachgesellschaften zum Ausdruck –, dass man sehr deutliche Vorteile sieht. Da ist es ganz wichtig, was man zu diesen vier Punkten aus klinischer Sicht, aber auch aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers anmerken kann. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, beginnen wir mit Ihnen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange kurz an, damit Sie wissen, wer von unserer Seite heute dabei ist. Die Punkte sind ganz wichtig, gerade weil für ALL-Patienten und besonders für pädiatrische ALL-Patienten das Gesamtüberleben wichtig ist. Aber wir haben in mehreren Anhörungen schon betont, dass das ereignisfreie Überleben ein sehr kritischer und valider klinischer Endpunkt ist. Wir sind so aufgestellt, dass Herr von Stackelberg als Kliniker und als Koautor der Studie an der Studie teilgenommen hat. Frau Gökbuget ist diejenige, die die meiste Erfahrung mit diesem Wirkstoff für Erwachsene hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Stackelberg, bitte.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Vielen Dank. – Das ist in JAMA, also sehr hochrangig, publiziert worden, ist intensiv Peer Reviewed worden, auch hinsichtlich der Fragen, die hier kritisch erhoben wurden. Der Endpunkt Overall Survival ist hart und klar; das ist gar nicht anzweifelbar. Dieser Endpunkt, auch wenn er ein sekundärer Endpunkt ist, wurde auch erreicht, was nicht immer der Fall ist, wenn man Event-free Survival als primären Endpunkt im Vorteil sieht. Denn bei einem Folgerezidiv werden noch andere Maßnahmen greifen können, die erheblichen Einfluss nehmen können. Deswegen bevorzugen wir, wie Herr Wörmann schon sagte, häufig den Event-free Survival. In diesem Fall sind beide Endpunkte frühzeitig und jetzt in den Follow-up-Daten, die im ASH publiziert werden, in dem Blinatumomab-Arm deutlich im Vorteil. Die Definitionen von Rezidiv und Folgerezidiv sind aus meiner Sicht eindeutig und unzweifelhaft. Da sehe ich keine Probleme; die sind sehr gut etabliert. Sicherlich ist die Frage nach dem MRD ein bisschen schwieriger, weil es technisch kompliziert ist und verschiedene Methoden hat. Es gibt eine Extrapublikation aus der 215-Studie, die speziell das MRD-Thema adressiert. Insofern sehe ich diese Probleme nicht.

Dass nur Patienten involviert worden sind, die schon eine Remission erreicht haben, ist richtig. Im Nachhinein bedauern wir jede Patientengruppe, die nicht inkludiert war, weil die Indikation sehr restriktiv gehalten wird und wir Patientengruppen haben, wo wir überzeugt sind, dass sie von dem Medikament profitieren könnten. Aber sie waren aus verschiedenen Gründen nicht in dieser Studie vertreten.

Natürlich ist es eine Selektion. Aber da die Patienten randomisiert worden sind, nachdem sie eine Remission erreicht haben, waren die Ausgangsbedingungen für beide Arme gleich. Deswegen ist das Ergebnis aus meiner Sicht sehr klar. Ich sehe keine Beeinträchtigung der Aussagekraft, was die kritischen Punkte betrifft, die Sie angesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr von Stackelberg. – Frau Gökbuget, bitte schön.

Frau Dr. Gökbuget (DGHO): Vielen Dank. – Ich kann mich dem nur anschließen. Zu dem letzten Punkt vielleicht noch ein anderer Blickwinkel. Es wurden Patienten in CR eingeschlossen; das

ist richtig. Aber das ist eigentlich die günstigste Situation, in der man Blinatumomab einsetzen kann, nämlich bei einer Reduzierung der Tumorlast. Dass die Ersetzung des einen Zyklus einen wesentlichen Effekt hat, finde ich besonders eindrucksvoll. Die Daten sind wirklich beeindruckend. Ich sehe keine Probleme mit den Endpunkten. Das gilt ganz besonders für die formalen Fragen nach der Definition einer CR oder eines Rezidivs. Das ist nun wirklich Standard überall auf der Welt bei den ALL-Fällen. Ich habe überhaupt keine Bedenken, dass das nicht richtig erfasst wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gökbüget. – Frau Schrom vom pharmazeutischen Unternehmer, von Amgen.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Ich möchte zuerst auf das Follow-up der nicht transplantierten Patienten eingehen. Es war so, dass alle Patienten eine dreiwöchige Screeningphase durchlaufen mussten. Im Anschluss kam die vierwöchige Behandlungsphase, daran anschließend das einwöchige Sicherheits-Follow-up. Für die Patienten, die keine alloHSZT erhielten, war geplant – und wurde durchgeführt –: das Sicherheits-Follow-up am Tag 29. In weiterer Folge durchliefen transplantierte und nicht transplantierte Patienten sowohl das Kurzzeit- als auch das Langzeitwirksamkeits-Follow-up. In diesem wurde der Krankheits- und Überlebensstatus und die mögliche Antitumortherapie bei jedem Kontrolltermin erhoben. Transplantierte und nicht transplantierte Patienten durchliefen die Studie also auf der gleichen Schiene.

Das Zweite, was ich noch klären wollte, war die Frage zum Randomisierungsbruch. Wir sehen hier prinzipiell keine Unschärfen oder methodischen Mängel in der Operationalisierung. Es war so, dass bereits zum Studieneinschluss bis auf zwei Patienten im HC3-Arm alle Patienten in kompletter Remission waren. Am Ende der Behandlung – das wäre für den potenziellen Randomisierungsbruch der relevante Zeitpunkt gewesen – waren alle in CR. Somit trat im Endeffekt kein Randomisierungsbruch auf. Folglich ist die Studie diesbezüglich nicht verzerrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schrom. – Dazu eine Rückfrage von Herrn Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine kurze Rückfrage an Frau Schrom zu den Stammzelltransplantationen. Sie haben im Dossier die Rate der Stammzelltransplantationen in CR abgebildet. Wie viele Stammzelltransplantationen wurden durchgeführt quasi nicht in CR, bzw. wie viele Patienten haben keine Stammzelltransplantation bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Dr. Schill hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Schill (Amgen): Glücklicherweise konnten im Blinatumomab-Arm alle Patienten, die transplantiert wurden, in Remission transplantiert werden. Im Vergleichsarm unter Chemotherapie war es so, dass von den 46 Transplantierten sich acht nicht in Remission befanden, sodass insgesamt 90 Prozent im Blinatumomab-Arm allogent transplantiert wurden in Remission und etwa 70 Prozent im Vergleichsarm. Der Vorteil, den Blinatumomab in den Transplantationsraten hatte, hat sich ins Überleben übertragen. Ein weiterer Vorteil war, dass die Patienten abgesehen von der höheren Transplantationsrate auch in tieferer Remission transplantiert werden konnten, sprich: Die Patienten im Blinatumomab-Arm hatten wesentlich häufiger ein Ansprechen, eine MRD-Remission als im Chemotherapie-Arm. Diese beiden Faktoren haben schlussendlich zu dem großen Überlebensvorteil beigetragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schill. – Herr Jantschak, Nachfrage? Sie sehen so skeptisch aus.

Herr Dr. Jantschak: Ich bin nicht sicher, ob meine Frage richtig verstanden wurde. Das heißt, es wurden nur Patienten transplantiert, wenn CR erreicht wurde? Oder gab es auch Patienten, die ohne CR transplantiert wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): Ja, es gab auch Patienten im Chemotherapiearm, die ohne CR transplantiert wurden. Ich nehme an, die Kliniker könnten dazu näher Auskunft geben. Das war in diesem Fall eine Art Ultima Ratio. Wir sprechen von Kindern. Es geht um Leben oder Tod. Da wird im Notfall transplantiert, auch wenn keine komplette Remission vorliegt. Wie gesagt, die Experten können vielleicht noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Stackelberg, bitte.

Herr von Stackelberg (GPOH): Ich muss zugeben, dass ich solche Zahlen nicht sagen kann. Es ist so, dass ein Patient mit dieser Indikation auf jeden Fall transplantiert werden muss. Wenn er nicht transplantiert wird, ist das ein Therapiefehler. Dann hat er nicht die Therapie bekommen, die er bekommen muss, um eine Überlebenschance zu haben. Fast alle Patienten, die hineingegangen sind, hatten eine zytologische Remission. Es gab ganz wenige, die keine zytologische Remission hatten. Dann geht es darum: Wie ist das MRD-Ansprechen? Sind sie MRD-negativ, oder gibt es noch ein Rest-MRD? MRD-negativ ist die ideale Voraussetzung für eine erfolgreiche Transplantation. Bei den MRD-Poor-Respondern, die einen MRD-Rest haben, weiß man, dass die Transplantation, also der Alloimmuneffekt, weniger effektiv ist und dass sie ein hohes Rezidivrisiko haben. Deswegen ist das Ziel, eine MRD-negative Remission vor Transplantation zu erreichen und dann zu transplantieren. Für Patienten mit MRD $> 10^{-3}$ vor Transplantation ist umstritten, ob man das überhaupt machen soll, weil man weiß, dass sie ein sehr hohes Rezidivrisiko haben. Also ist das Ziel, ein MRD-Response vor Transplantation zu erreichen. Das war im Blinatumomab-Arm ganz überwiegend der Fall. Einen echten zytologischen Non-Responder gab es da gar nicht, würde ich behaupten. Oder irre ich mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie müssen uns sagen, ob Sie sich irren.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Dann müsste ich mir noch einmal das Paper anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, okay?

(Herr Dr. Jantschak: Ja!)

Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte zu einem anderen Endpunkt kommen, und zwar der Lebensqualität. Ich habe gesehen, dass anscheinend keine Daten erhoben wurden. Mich würde interessieren, warum. Vielleicht können die Kliniker ihren Eindruck schildern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir fangen mit dem pU an. – Frau Schrom.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Vielen Dank für die Nachfrage zur Lebensqualität. Wir gehen auf jeden Fall davon aus, dass sich die statistisch signifikante Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie in der Gesamtrate der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auch in der Lebensqualität widerspiegelt hätte. In Summe hatten uns mehrere Aspekte dazu bewogen, von einer Erhebung der Lebensqualität abzusehen. Das war einerseits die Schwere der Erkrankung, die erhebliche Herausforderungen bezüglich ausreichender Rücklaufquoten mit sich bringt. Des Weiteren existiert unseres Wissens nach kein für die pädiatrische ALL validierter Fragebogen, der die Besonderheiten dieser Erkrankung abbildet. In alternativen generischen Fragebögen, zum Beispiel im Pat-SQL, zeigten sich bereits von Beginn an Probleme vor allem bezüglich des zu erwartenden sehr geringen Alters in dieser Indikation. Beim Pat-SQL ist es so, dass er erst für Kinder ab zwei Jahren vorgesehen ist. Das hätte automatisch bedeutet, dass die Daten für Kinder von ein bis zwei Jahren, die bei uns auch inkludiert waren, gefehlt hätten. Des Weiteren ist beim Pat-SQL erst bei Kindern ab fünf Jahren vorgesehen, dass sie eine Selbsteinschätzung der Lebensqualität vornehmen. Das ist erst ab diesem Alter realistisch. Das hätte bei unserer Studie mit einem Median von fünf Jahren dazu geführt, dass wir hauptsächlich die Einschätzung der Eltern über die Lebensqualität ihrer Kinder ausgewertet hätten. Ob die

überwiegende Fremdeinschätzung die tatsächliche Lebensqualität der Kinder widerspiegelt, ist fraglich.

In Summe sahen wir die verfügbaren Messinstrumente nicht als geeignet an, um valide Daten zu erheben. Wie bereits eingangs erwähnt, sind wir der Meinung, dass sich eine verbesserte Lebensqualität ganz klar aus den deutlich besseren Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten von Blinatumomab ableiten lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Der zweite Teil betraf die Einschätzung der Kliniker. – Herr von Stackelberg.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Diese Studie war in einem relativ engen Fenster nach Induktion, früher Konsolidierung und der Transplantation. Es war ein Fenster von vier bis maximal sechs Wochen, in der diese Studie ablief und in der die Kinder aus einer extrem intensiven Therapie kamen und in eine extrem intensive Therapie hineingingen. In diesem Fenster ist aus meiner Sicht kein Platz für die Erhebung einer Lebensqualitätsstudie. Da muss man sich die Daten der Pharmakovigilanz, nämlich die Serious Adverse Events und die anderen Nebenwirkungen, die erhoben wurden, anschauen. Die waren im Blinatumomab-Arm deutlich günstiger. Sie sind hinreichend, um zu sagen: In dieser klinischen Situation ging es den Kindern objektiv besser. Um zu untersuchen, ob das von ihnen subjektiv genauso eingeschätzt wurde, war die Situation aus meiner Sicht viel zu engmaschig und zu intensiviert. Nach der Transplantation ist die Lebensqualität von der Transplantationsmethode und von der Immunrekonstitution und all diesen Dingen bestimmt. Erst nach vier bis sechs Monaten kann man sehen: Wie geht es den Kindern anschließend? Auch das ist sehr stark beeinflusst von der Transplantation. Insofern gab es kaum ein Fenster für eine solche Art einer Erhebung von Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Stackelberg. – Gibt es dazu Ergänzungen, Frau Gökbüget oder Herr Wörmann?

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Ich wollte das bestärken. Die Erfahrung ist, dass die Patienten unter Blinatumomab im Vergleich zu einem so intensiven Chemotherapieblock in deutlich besserem Zustand sind. Es sind nicht nur die harten Daten, was die Adverse Events sind, sondern der Allgemeinzustand verbessert sich auch. Das Risiko, schwere Komplikationen wie zum Beispiel eine Pilzinfektion bei einem dritten intensiven Chemotherapieblock zu akquirieren, ist einfach geringer. Ich denke, dass das einen Effekt auf die Ergebnisse der nachfolgenden Stammzelltransplantation hat. Zumindest ist es das, was wir bei den Erwachsenen beobachtet haben. Ich bin voll bei den Kollegen, dass eine Messung der Lebensqualität gerade in dieser Situation von einem starken Bias betroffen ist, aufgrund der Kürze der Zeit und auch aufgrund des Zustands der Patienten, der dazu führt, dass die Rückläufe gering sind, wie die Dame von Amgen eben erwähnt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann hat eben gesagt, er habe nichts hinzuzufügen. – Frau Holtkamp, ist die Frage damit beantwortet?

(Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke!)

Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Zwei wichtige Punkte, den Randomisierungsbruch und die gleichmäßige Nachverfolgung aller Patienten, haben wir weitgehend geklärt. Ich nehme an, das gilt auch für die drei Patienten im Vergleichsarm, die gar keine Therapie bekommen haben. Zu den Endpunkten haben wir noch zwei, drei Fragen bezüglich der Erfassung. Auch wenn EFS gängig erhoben werden kann, war in der Studie vorgesehen, dass Erhebungen von Knochenmarksbiopsien, Blutuntersuchungen oder auch andere Krankheitszeichen bis zum Monat 12 vorgesehen waren. Danach ging das Langzeit-Follow-up bis zu 36 Monaten los. Das war nur noch per Telefon und E-Mail-Kontakt. Deswegen die Frage: Inwieweit war nach Monat 12 die Erfassung des EFS noch möglich? Im zweiten Datenschnitt, der für das Gesamtüberleben vorgelegt wurde, wurde EFS gar nicht mehr adressiert. Ist das korrekt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Wer möchte für den pU antworten? – Frau Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Es war so, dass nach diesen 12 Monaten, nach alloHSZT, also dem Ende des Kurzzeitwirksamkeits-Follow-up, alle Patienten in ein Langzeit-Follow-up übergewechselt sind. Das Follow-up läuft quasi immer noch, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist. In diesem Sinne erfolgt die Erfassung der Rezidive nach wie vor laufend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schrom. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Das heißt, entgegen dem, wie wir es aus dem Studienprotokoll und den Studienunterlagen entnommen haben, werden auch nach Monat 12 noch Knochenmarksbiopsien und die Dinge, die EFS-Ereignisse bedingen, erfasst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): Eine Knochenmarksbiopsie ist ein invasiver Eingriff. Nach einer gewissen Zeit, sprich: nach 12 Monaten nach einer allogenen Transplantation, macht man so etwas nicht mehr in der Regelmäßigkeit wie zuvor, sondern insbesondere bei klinischem Verdacht. Wenn das Kind Auffälligkeiten aufweist, würde man eine Knochenmarksbiopsie durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Ich kann sehr gut nachvollziehen, dass keine unnötigen invasiven Eingriffe erfolgen. Trotzdem war es von der Studienmethodik her so beschrieben. Wenn in Kaplan-Meier-Kurven auch zu Monat 24 noch EFS-Ereignisse gezählt werden, aber entsprechend der Studiensystematik nicht regelhaft erfasst werden, wie konnte das per Telefon oder E-Mail-Kontakt geschehen? Es geht um die Systematik: Ist alles gleichmäßig für alle Studienteilnehmer erhoben worden? Dazu hatten wir noch Rückfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): Ich würde gerne zu der zweiten Frage bezüglich des zweiten Datenschnitts, ereignisfreies Überleben, kurz Stellung nehmen. Aktuell wird beim kommenden ASH-Kongress der zweite Datenschnitt zum EFS präsentiert. Hier finden sich fast die gleichen Ergebnisse wie beim ersten Datenschnitt. Das Hazard Ratio liegt auch hier bei 0,33. Die Kurven zum ereignisfreien Überleben sind auch hier vergleichbar denen im ersten Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schill. – Herr Kulig, weitere Fragen?

Herr Kulig: Zum Gesamtüberleben haben Sie einen zweiten Datenschnitt eingereicht. Bei diesem Datenschnitt waren drei Patienten mehr in der Studie, die beim ersten Datenschnitt nicht aufgetaucht sind oder erwähnt wurden. Wir haben in der Nutzenbewertung schon eine Vermutung geäußert. Können Sie ausführen, wie es dazu kam? Gibt es von diesen Kindern aggregierte Daten für den Vergleichsarm? Wann wird die Studie beendet sein? Wie viel Nachbeobachtung erwarten Sie zum zweiten Datenschnitt, wo die Kinder schon über 30 Monate nachbeobachtet waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schrom.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Es war so, dass die Studie aufgrund von EFS-Überlegenheit gestoppt wurde. Man zog den Datenschnitt Mitte Juli 2019. Dann wurden die Daten ausgewertet. Das Data Monitoring Committee empfahl Amgen, die Rekrutierung zu stoppen. Während der Analyse und der Empfehlungserstellung ist die Rekrutierung natürlich weitergelaufen. So kam es zum Rekrutierungsstopp am 27./28. Juli 2019. Das heißt, in den paar Wochen, die zwischen dem Datenschnitt und dem Rekrutierungsstopp waren, sind die drei zusätzlichen Patienten im HC3-Arm noch rekrutiert worden. Die wurden identisch zu allen anderen Patienten rekrutiert, behandelt, nachbeobachtet und befinden sich genauso wie die anderen jetzt im Langzeit-Follow-up.

Zur Frage, wie lange die Studie noch läuft. Alle Patienten sind im Follow-up. Wir rechnen Mitte 2024 mit dem finalen Studienbericht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Danke schön. Genau das hatten wir uns auch gedacht. Aber es ist gut, das so gehört zu haben. – Meine letzte Frage bezieht sich auf die Erfassung der unerwünschten Ereignisse. Es war für uns nicht so ganz eindeutig. Nach der letzten Dosierung sollten 30 Tage erfasst werden, wenn keine allogene Stammzelltherapie durchgeführt wurde, und bis zu 90 Tagen nach einer allogenen Stammzelltherapie, danach nur noch die schwerwiegenden Ereignisse. Im Dossier wurden die UEs einheitlich 30 Tage nach Behandlungsende dargestellt. Ist das korrekt? Können Sie das so erläutern? Denn bei den Kaplan-Meier-Kurven war es gegebenenfalls länger abgebildet, wie aus den Kurven zu ersehen ist.

Die zweite Frage zu den UEs. Sie haben auch Ereignisse der Grunderkrankung und des Progresses herausgerechnet. Da war es bei den schweren Ereignissen nicht mehr signifikant. Können Sie kurz sagen, welche Ereignisse Sie da herausgerechnet haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Frau Schrom.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Wie Sie richtig zusammengefasst haben, haben wir sowohl im Dossier als auch im Studienbericht die unerwünschten Ereignisse für 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation abgebildet. Der Grund dafür war – das entspricht quasi klinischem Standard –, da in diesem Zeitraum ein klarer kausaler Zusammenhang eines UEs mit der Studienmedikation besteht. Das war der Grund für die 30 Tage nach letzter Dosierung.

Zur Frage bezüglich des unerwünschten Ereignisses ohne Progressionsereignis, was wir hier berücksichtigt haben. Nach Durchsicht der Preferred Terms ist ein Preferred Term aufgefallen, der eindeutig einem Progress zuzuordnen war. Das war das ALL-Rezidiv. Diesen hatten wir folglich für die Berechnung der UE-Raten ohne Progressionsereignisse nicht berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schrom. – Herr Kulig, okay?

(Herr Kulig: Genau! Danke schön!)

Herzlichen Dank. – Frau Ludwig, GKV-SV, bitte schön.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte direkt im Anschluss zu Herrn Kulig noch eine Frage ebenfalls zu den Nebenwirkungen. Die UEs von besonderem Interesse sind in der Nutzenbewertung größtenteils dargestellt. Aber ein paar, Knochenmarktoxizität, Hepatotoxizität, Nephrotoxizität oder QT-Verlängerung, inklusive der Erhebungszeitpunkte, sind nicht dargestellt. Könnten Sie die als UEs von besonderem Interessen noch nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte für den pU antworten? – Frau Schrom wieder.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Vielen Dank für die Frage zu den UEs von besonderem Interesse. Die UEs von besonderem Interesse waren, wie Sie gesagt haben, im SAP präspezifiziert. In der SAP-Zusatzinformation – vielleicht kommt daher die Unsicherheit – wurde die tabellarische Darstellung dieser UEs ein bisschen angepasst. Zu den UEs, die Sie angeführt hatten, hatten wir in der Stellungnahme die Seiten aus dem CSR nachgereicht, wo die ausgewertet wurden. Ich kann die Tabellen nachschlagen. Wir hatten das im Anhang beigelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, das liegt vor. – Okay. – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte noch eine Frage an die Stellungnehmer aus der Klinik. Am Anfang wurde das Studienprotokoll vom pharmazeutischen Unternehmer ausführlich beschrieben. Entspricht das dem deutschen Versorgungskontext, mit den beiden Konsolidierungstherapien und eventuell der dritten Konsolidierungstherapie, oder gibt es alternative Vorgehensweisen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr von Stackelberg.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Das entspricht im Prinzip dem deutschen Versorgungskontext. Das ist die Standardtherapie gemäß ALL-R3, Induktion und Konsolidierung. Es gibt eine alternative Therapie. Das ist die ALL-REZ-BFM-Therapie, die wir alternativ einsetzen können. Das könnte man theoretisch machen, aber wir haben uns international – so muss man sagen – darauf geeinigt, dass wir das aus verschiedenen Gründen jetzt als Standard ansehen und weiterverfolgen. Insofern ist die R3 – Induktion, Konsolidierung und Transplantation – die Basis, die wir als Grundlage nehmen, um sie zu verbessern oder zu verändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gökbüget und Herr Wörmann nicken. Das nehmen wir zu Protokoll. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe an die klinischen Experten eine Frage zu dem Komplex Nebenwirkungen. Sie hatten bei der Diskussion um die Lebensqualität dargestellt, dass es in diesem Therapiekomplex um ein enges Fenster geht. Da würde mich konkret interessieren, wie Sie tatsächlich diesen Nebenwirkungsvorteil vor dem Hintergrund des Gesamtschemas bewerten. Sie ersetzen einen Konsolidierungszyklus durch Blinatumomab. Aber letzten Endes haben wir noch zwei Konsolidierungszyklen plus Induktion und natürlich die Stammzelltransplantation, die mit einer Belastung einhergeht. Wie relevant ist angesichts des gesamten Therapiekonzepts die Reduktion der Nebenwirkungen in diesem engen Fenster?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr von Stackelberg, Sie haben eben schon ausgeführt, dass man hier nur auf der Basis von irgendwelchen Labor- oder klinischen Parametern überhaupt eine Aussage treffen könne. Das ist komprimiert und kommt dicht aufeinander. Bitte schön, Herr von Stackelberg.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Als wir die Studie zusammen mit Amgen designt haben, haben wir darauf bestanden, dass wir einen Therapiestandard haben, der kurativ ist und der ein gewisses Überleben mit sich bringt. Wir sind relativ konservativ herangegangen und haben gesagt: Wir ersetzen ein Konsolidierungselement, mehr trauen wir uns nicht. Während wir das gemacht haben, hat die COG in den USA, die entsprechende Fachgesellschaft dort, eine Studie in einer ähnlichen Indikation gemacht. Die waren viel aggressiver und haben bei den HR-Patienten die gesamte Konsolidierung durch Blinatumomab ersetzt. Sie haben die Studie aufgrund einer Überlegenheit des Blinatumomab-Arms abbrechen müssen. Diese Studie ist back to back mit unserer Studie in JAMA publiziert worden; das können Sie dort direkt sehen. Somit ist der nächste Schritt bereits gemacht. Wir haben nur das Problem: Wie können wir die Daten, die in den USA produziert worden sind, auf uns übertragen? Man muss sich tatsächlich fragen, ob es gerechtfertigt ist, den Kindern noch zwei Konsolidierungsblöcke und einen Blina-Block zu geben, wenn man auf der anderen Seite des Ozeans bereits gezeigt hat, dass man diese beiden gar nicht braucht? Wir haben entschieden, dass wir zukünftig einen von den beiden Konsolidierungsblöcken weglassen, ungeprüft, nur noch einen geben, aber nur einen Blinatumomab-Zyklus anschließen. Die Amerikaner haben zwei gegeben. Es lässt sich kein Vorteil des zweiten Blina-Zyklus in deren Studie darstellen. Unser Kompromiss ist nun: Wir geben eine Induktion, einen Konsolidierungsblock, dann Blinatumomab, dann die Transplantation. Das wird der zukünftige Standard of Care werden. Natürlich ist das immer noch viel zu toxisch, und natürlich wollen wir weitere Schritte unternehmen, um toxische Elemente zu eliminieren, aber das alles natürlich immer noch prospektiv kontrolliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage von Herrn Jantschak war konkret – es ist absolut richtig, wie Sie es beschreiben, Herr von Stackelberg –: Wie kann man, wenn man nur einen ersetzt, Unterschiede in der Lebensqualität sehen? Vor etwa 20 Minuten haben Sie gesagt: Das kann man nicht anhand von Fragebögen oder sonstiger Einschätzungen machen, sondern nur auf irgendwelche klinischen Laborparameter schauen und feststellen: Jetzt geht es dem Patienten besser, oder es geht ihm nicht besser. Eine objektive Einschätzung ist wohl sehr schwer möglich. So hatte ich Sie eben verstanden. Herr von Stackelberg.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Trotzdem ist der Unterschied erheblich, ob jemand nach einer Toxizität wiederum einen kompletten Multichemotherapieblock bekommt, die gesamte Organtoxizität wieder ertragen muss, oder ob jemand an einen Antikörper geschlossen wird. Eine Antikörpertherapie erlaubt in der Regel eine ambulante Weiterbehandlung. Man hat eine bestimmte Sicherheitsphase, wo der Patient stationär sein muss. Dann geht er nach Hause und wird ambulant mit dem Blinatumomab weiterbehandelt. Bei einem Chemotherapieblock hingegen muss er mindestens 7 Tage stationär bleiben, und dann kumulieren in der Regel die Probleme, sodass die Patienten oft durchgehend stationär weiterbehandelt werden müssen. In diesem intensiven Kontext gibt es erhebliche Unterschiede, die auf jeden Fall relevant sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ganz wichtig, danke schön. – Ergänzungen, Frau Gökbuget oder Herr Wörmann?

Frau Dr. Gökbuget (DGHO): Ich kann das nur unterstreichen. Man muss im Kopf haben, dass jeder weitere Chemotherapieblock die Risiken erhöht. Deshalb ist es enorm wichtig, dass der eine Chemotherapieblock wegfallen kann. Damit ist dieser Zyklus mit weniger Nebenwirkungen verbunden. Das ist gerade im Hinblick auf die nachfolgende Stammzelltherapie wichtig. Denn das kann einen Effekt auf die Mortalität der Transplantation haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rieth.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Ich hatte es eingangs schon erwähnt, ich wollte nun noch die Zahlen bringen. Die verbesserte Verträglichkeit bei Schweregrad III oder höher – wir haben das ausgewertet –: 59 Prozent weniger, 51 Prozent weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Vor allem – das hat Herr Stackelberg gesagt –, auch die hämatologische Toxizität ist deutlich reduziert. Das Vergleichsschema sind sechs Zytostatika, zum Teil hochdosiert, Methotrexat und Cytarabin, Daunorubicin. Insbesondere lebensbedrohliche Komplikationen, die zu einer Verzögerung der Transplantation führen, wie febrile Neutropenien, traten seltener auf. Es ist ein klarer Vorteil durch die Vermeidung, wie es gerade dargestellt wurde, dieser Multichemotherapie in dieser Situation nach zwei vorhergehenden Zyklen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das ist ganz wichtig. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

(Herr Dr. Jantschak: Ja, danke!)

Sie haben jedoch eine weitere Frage.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine ganz praktische Frage an die Kliniker. Wie tolerieren die Kinder die Infusionspumpe, die 24 Stunden und 7 Tage in der Woche angeschlossen sein muss?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Stackelberg.

Herr Dr. von Stackelberg (GPOH): Ganz gut und unproblematisch. Die Pumpe wird in einer kleinen Verpackung geliefert, in die man das ganz praktisch hineingeben kann. Man hat ein Sichtfenster, durch das man den Infusionsbeutel sehen kann. Das Ganze kommt in einen kleinen Rucksack, einen altersgerechten Rucksack, den das Kind mit sich trägt. Wenn die Kinder noch kleiner sind, wird das Ganze an den Kinderwagen gehängt. Es wird als sehr unkompliziert wahrgenommen. Es gibt gelegentlich technische Probleme, dass die Pumpe zu Hause plötzlich anfängt zu piepen, weil es ein Transportproblem gibt. Das ist aber sehr selten. Wenn das passiert, kann man auf Stopp schalten, greift zum Telefon und muss in die Klinik kommen. Das Ganze ist aber sehr gut und unkompliziert. Auch für uns war das neu. Eine solche Art der Behandlung haben wir vorher nie gemacht. Wir sehen aber, dass es sehr gut geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Woher kommt diese Pumpe? Ist das eine Pumpe, die speziell für diese Anwendung designet worden ist, wird sie vom pharmazeutischen Unternehmer gestellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was war zuerst: der Wirkstoff oder die Pumpe? Wer kann die Frage beantworten? – Frau Friederich, bitte.

Frau Friederich (Amgen): Es ist eine gängige Pumpe, die eine Alarmfunktion haben muss. Diese Pumpen gab es schon vor Blinatumomab. Sie kann vom Krankenhaus gekauft oder geleast werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

(Herr Dr. Jantschak: Danke!)

Weitere Fragen? – Die sehe ich nicht. Dann würde ich Herrn Rieth oder wem auch immer die Möglichkeit geben, die letzten 50 Minuten aus seiner Sicht zusammenzufassen.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die vielen wichtigen Fragen und die aufklärende, erhellende Diskussion. Aufgrund der randomisierten Studie 215 ist Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie der neue Standard für Kinder mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Vorläufer-ALL. Blinatumomab ermöglicht gegenüber einer hochintensiven Multichemotherapie wesentlich mehr Kindern, diese schlimme Krankheit zu überleben, und dies bei gleichzeitig signifikant besserer Verträglichkeit.

Der Zusatznutzen von Blinatumomab ist nach unserer Auffassung als erheblich einzustufen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth! Herzlichen Dank allen, die sich an dieser Anhörung als Fragesteller oder Antwortgeber beteiligt haben! Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einzubeziehen haben.

Damit beenden wir diese Anhörung. Noch einen schönen Resttag bei Dunkelheit! Aber das sind wir im Winter gewöhnt.

Schluss der Anhörung: 17:22 Uhr