

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab

Vom 2. Juni 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (BLINCYTO®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten	8
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11

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 10 Halbs. 1 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 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 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. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

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 einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 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 10 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 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 11 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Blinatumomab ist der 23. November 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. Dezember 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (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 10 Halbs. 1 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 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 15. März 2016 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 G15-15) 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.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (BLINCYTO®) gemäß Fachinformation

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie MT103-211 vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine einarmige multizentrische offene Studie der Phase II. In der vorliegenden Version des Studienberichts wurden zum Auswertungszeitpunkt Daten für 189 Patienten mit B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie mit $\geq 10\%$ Blasten im Knochenmark, die eine erste Salvage-Therapie bei refraktärer Erkrankung oder Rezidiv nach erster Remission von weniger als 12 Monaten Dauer erhalten oder die rezidiviert / refraktär nach erster Salvage-Therapie sind oder die rezidiviert / refraktär innerhalb von 12 Monaten nach alloHSZT sind, berichtet.

Die Studie bestand aus einer Screening-Phase (3 Wochen), einer Behandlungsphase (bis zu 30 Wochen) und einer Follow-up-Periode (3 Jahre). Patienten konnten bis zu 5 aufeinanderfolgende Zyklen von Blinatumomab innerhalb der Kernstudienzeit erhalten, davon bis zu 2 in der initialen Therapie und, sofern nach 2 Zyklen der primäre Endpunkt (CR oder CRh) erreicht wurde, bis zu 3 weitere als Konsolidierungstherapie. Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab für allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) infrage kamen, konnten diese durchführen, statt weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie zu erhalten. Ein Zyklus bestand aus einer kontinuierlichen intravenösen Infusion über 4 Wochen, gefolgt von einem behandlungsfreien Intervall von 2 Wochen. Follow-up-Besuche zur Erfassung der Wirksamkeit wurden bis zu 24 Monate nach Behandlungsbeginn durchgeführt. Nach dem Wirksamkeits-Follow-up wurden weiterhin mindestens alle 6 Monate Informationen über das hämatologische Ansprechen und das Überleben bis zum Tod oder bis zu 3 Jahre nach Behandlungsbeginn, je nachdem was früher auftrat, gesammelt. Patienten, bei denen ein hämatologisches Rezidiv der B-Vorläufer-ALL während der Follow-up-Periode auftrat (mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung), konnten eine erneute Behandlung mit Blinatumomab erhalten.

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Effekte wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine historische Kohorten-Vergleichsstudie (Studie 20120310) zu Daten hämatologischer Remissionsraten und Gesamtüberleben von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL, die mit Chemotherapie behandelt wurden, herangezogen. Dieser historische Vergleich ist mit vielen Limitationen versehen. Der retrospektive Vergleich der Patienten aus der Studie MT103-211 und der Patienten aus der Studie 20120310 wird als nicht ausreichend adjustiert gewertet. Mit Ausnahme der Parameter Alter und Linie der Salvage-Therapie wurde für andere mögliche Einflussgrößen, wie z. B. Region, Zeitraum der Diagnose (z. B. vor und nach 2000), Art der Salvage-Therapie und Schwere der Erkrankung (z. B. Blasten im Blut, peripheres Blutbild) nicht adjustiert. Außerdem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs auf den heutigen Versorgungsstand fraglich. Dies führt zu einer Verzerrung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse, da eine Vergleichbarkeit der Versorgungssituation von 1990 bis 2000, wie sie für den vorgelegten historischen Vergleich teilweise zugrunde gelegt wurde, gegenüber der heutigen nicht mit hinreichender Sicherheit gegeben ist. Die sich daraus ergebende mögliche Verzerrung kann in Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden. Aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Blinatumomab wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die fehlende Kontrollgruppe in der Studie MT103-211 und die fehlende Validität des vorgelegten historischen Vergleichs. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Mortalität

In der Studie MT103-211 wird der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. Im primären Analyseset dieser Studie waren bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 116 der 189 Patienten (61,4 %) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 6,1 Monaten bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,8 Monaten (95 % KI: [7,1; 12,0]). Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 27,9 % (95%-KI: [20,3; 36,1]).

Der Endpunkt Mortalität in der Studie MT103-211 ist als valide einzuschätzen.

Morbidität

komplette Remission (CR)

In der Zulassungsstudie MT103-211 erreichten 81 Patienten (42,9 %) den primären Endpunkt komplette Remission (CR) / komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh).

Eine komplette Remission (CR) verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant, Symptome wurden im vorliegenden Fall jedoch nicht erhoben. Auch eine Validierung der CR als Surrogatparameter für weitere patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Der Endpunkt „Komplette Remission“ ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Der in der Studie MT103-211 gewählte primäre Endpunkt berücksichtigt jedoch nicht die Dauer des Ansprechens. Es ist darüber hinaus unklar, ob dem Erreichen der CRh eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt, wie dem Erreichen der CR. Der primäre Endpunkt wurde in der Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt.

MRD-Ansprechrates

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 65 Patienten (34,4 %) ein MRD-Ansprechen und 53 Patienten (28,0 %) ein komplettes MRD-Ansprechen. Für 8 Patienten lagen keine MRD-Daten vor. Diese Patienten gingen als Non-Responder in die Analyse ein.

Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen und es konnte in Studien ein Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und Rezidiven bzw. Mortalität gezeigt werden, aber es liegen keine Studien für die Patientenpopulation mit r/r B-Vorläufer ALL vor. Eine formale Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Überleben liegt nicht vor. MRD-Negativität wurde in der Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und unterstützend dargestellt.

Es ist unklar, in wieweit mit diesem Endpunkt Rückschlüsse auf Therapieeffekte möglich sind. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Anteil der Patienten, die nach einer Behandlung mit Blinatumomab eine Stammzelltransplantation erhalten haben

In der Studie MT103-211 wurden jene Patienten als geeignet für eine allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) klassifiziert, die den primären Endpunkt CR / CRh innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen erreicht hatten. 32 der 81 Patienten mit CR / CRh (39,5 %; 95%-KI: [28,8; 51,0]) erhielten eine alloHSZT während der Blinatumomab-induzierten Remission ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation vor alloHSZT.

Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird als unklar eingestuft, weil in der Studie MT103-211 nicht dargestellt wurde, dass die alloHSZT die einzige oder im Sinne der Belastung für den Patienten beste kurative Option darstellt. Es ist unklar, in wieweit mit diesem Endpunkt eine Aussage zu Therapieeffekten abgeleitet werden kann. Der Endpunkt wird nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Lebensqualität

In der Studie MT103-211 wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität für Blinatumomab keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Bei fast allen Patienten traten mindestens einmal unerwünschte Ereignisse auf. UE von besonderem Interesse, die nach Therapiebeginn auftraten, waren neurologische Ereignisse (51,9 %), Infektionen (63,0 %), Infusionsreaktionen (28,6 %), CRS (12,7 %), Tumorlyse-Syndrom (4,2 %), Medikationsfehler (3,2 %), erhöhte Leberenzymwerte (27,5 %), Neutropenie und febrile Neutropenie (42,9 %), verringertes Immunglobulin (11,1 %) und Kapillarlecksyndrom (0,5 %). Bei 63 Patienten (33,3 %) führte ein UE zur Therapieunterbrechung, am häufigsten aufgrund von neurologischen Nebenwirkungen.

Bei der Bewertung der Sicherheit durch die Zulassungsbehörde wurde darauf hingewiesen, dass Langzeitergebnisse zur Sicherheit von Blinatumomab aus der Studie MT103-211 nur für 12 Patienten vorliegen. Insgesamt hatten nur 10 Patienten 2 Zyklen der initialen Therapie plus weitere 3 Zyklen Konsolidierungstherapie erhalten. Das Risiko, das mit einer Langzeittherapie einhergeht, wurde im Rahmen einer Analyse der UE über die Expositionsdauer ermittelt. Es lag kein Nachweis eines erhöhten Risikos bei längerer Expositionsdauer vor. Allerdings wurde die Validität der Analyse aufgrund der sehr kleinen untersuchten Patientenpopulation als gering eingestuft. Das Schadenspotential von Blinatumomab kann momentan nicht valide bewertet werden. Daher kann hinsichtlich der Nebenwirkungen keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Gesamtbewertung / Fazit

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in der vorgenannten Studie beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels BLINCYTO® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35 a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Frist bis zum 31.12.2016 als angemessen erachtet. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass weitere Daten zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen, zu Nebenwirkungen und zur Lebensqualität der TOWER-Studie (randomisierte, offene Phase III-Studie) vorgelegt werden. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Blinatumomab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Blinatumomab aus anderen Gründen (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

ca. 60 – 170 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG angegebene Untergrenze und die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Obergrenze der Patientenzahlen zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

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: 27. April 2016):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt / Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2016).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Behandlungsdauer:

laut Fachinformation:

Patienten können 2 Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 4 Wochen. Die Behandlungszyklen werden durch ein zweiwöchiges behandlungsfreies Intervall getrennt. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO® als Konsolidierungstherapie erhalten.

Für die Darstellung im Beschluss wurden die Kosten für die maximale Dauer von 5 Zyklen berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Blinatumomab	In Zyklen: 28 Tage pro Zyklus	5	28	140

Verbrauch:

1. Zyklus

Im 1. Behandlungszyklus erhält der Patient zunächst Blinatumomab für 7 Tage in einer Dosierung von 9 µg / Tag / Patient. Laut Fachinformation werden für die Befüllung einer Infusionspumpe mit Infusionsdauer über 96 h (entspricht 4 Tage) 2 Durchstechflaschen (DSF) BLINCYTO® 38,5 µg benötigt, um die Zieldosierung von 9 µg / Tag / Patient zu erreichen. Für eine weitere Infusionspumpe mit Infusionsdauer über 72 h (entspricht 3 Tage) wird laut Fachinformation 1 DSF BLINCYTO® 38,5 µg benötigt, um die Zieldosierung von 9 µg / Tag / Patient zu erreichen. Für die ersten 7 Behandlungstage werden also in Summe 3 DSF mit jeweils 38,5 µg Blinatumomab benötigt.

Für die folgenden 21 Tage des 1. Behandlungszyklus soll der Patient eine Dosierung von 28 µg / Tag / Patient erhalten. Laut Fachinformation werden für die Befüllung einer Infusionspumpe mit Infusionsdauer über 96 h (entspricht 4 Tage) 4 DSF BLINCYTO® 38,5 µg benötigt, um die Zieldosierung von 28 µg / Tag / Patient zu erreichen. Es sind 5 von derartig befüllten Infusionspumpen notwendig, um den Patienten für 20 Tage zu versorgen. Für die Herstellung von 5 Infusionspumpen werden 20 DSF BLINCYTO® 38,5 µg benötigt. Für einen weiteren Tag kann eine Infusionspumpe mit Infusionsdauer über 24 h befüllt werden, für deren Herstellung 1 Packung BLINCYTO® 38,5 µg notwendig ist, um die Zieldosierung von 28 µg / Tag / Patient zu erreichen.

Für die verbleibenden 21 Tage des 1. Behandlungszyklus sind in Summe also 21 DSF notwendig um die Infusionspumpen entsprechend den Dosierungs- und Herstellungsvorschriften zu befüllen.

2. – 5. Zyklus

Für die folgenden 4 Zyklen soll der Patient Blinatumomab in einer Dosierung von 28 µg / Tag / Patient über jeweils 28 Tage erhalten. Laut Fachinformation werden für die Befüllung einer Infusionspumpe mit Infusionsdauer über 96 h (entspricht 4 Tage) 4 DSF BLINCYTO® 38,5 µg benötigt, um die Zieldosierung von 28 µg / Tag / Patient zu erreichen. Es sind 7 von derartig befüllten Infusionspumpen notwendig, um den Patienten für 28 Tage, also für 1 Zyklus zu versorgen. Für die Herstellung von 7 Infusionspumpen werden 28 DSF BLINCYTO® 38,5 µg benötigt. Bei der Durchführung von 4 Zyklen werden dann insgesamt 112 DSF benötigt.

1. Zyklus

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (µg)	Menge pro Packung	Behandlungstage	Jahresdurchschnittsverbrauch
Blinatumomab	9 µg / Tag / Patient	38,5 µg	7	3 Durchstechflaschen mit 38,5 µg
	28 µg / Tag / Patient	38,5 µg	21	21 Durchstechflaschen mit 38,5 µg

2. – 5. Zyklus

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (µg)	Menge pro Packung	Behandlungstage	Jahresdurchschnittsverbrauch
Blinatumomab	28 µg / Tag / Patient	38,5 µg	112	112 Durchstechflaschen mit 38,5 µg

In Summe werden bei der Durchführung von 5 Behandlungszyklen 136 DSF pro Patient benötigt.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Blinatumomab	3 521,25 € (38,5 µg; 1 Durchstechflasche)	3 321,65 € [1,77 € ² ; 197,83 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 25. Februar 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 Euro pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 Euro pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. 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.

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

3. Bürokratiekosten

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 15. Dezember 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Blinatumomab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. März 2016 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 5. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 2016 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 24. Mai 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. März 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	19. April 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Mai 2016 17. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapie- kosten und Patientenzahlen sowie die Auswer- tung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2016	abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken