

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Blinatumomab – AWG C

Dossierbewertung vom 15. Mai 2019

Datum des Amendments: 11. Juli 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Hintergrund.....	4
2 Fragestellung.....	4
3 Liste der verwendeten Quellen.....	4
4 Ergebnisse.....	5
5 Zusammenfassung.....	6
Referenzen	7

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
CD	Cluster of Differentiation
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MRD	Minimale Resterkrankung
N	Anzahl
Ph	Philadelphia-Chromosom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Blinatumomab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie) in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 21. Dezember 2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie MT103-203 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei Erwachsenen mit MRD-positiver (MRD+) B-Vorläufer-ALL.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reichte der pU neue Daten zur finalen Analyse und damit Abschluss der Studie für den Endpunkt Gesamtüberleben ein, die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht vorlagen.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um die Aufbereitung und Bewertung der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben zum finalen Datenschnitt.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 5. Juni 2019 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung eingereichten Analysen zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 7. Januar 2019 ausgewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Blinatumomab wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme und nachgereichte Daten des pU vom 5. Juni 2019 [5]
- Zusätzliche Analysen des pU für die Erstellung der schriftlichen Stellungnahme [3,4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie MT103-203 (BLAST) [1,2]

4 Ergebnisse

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben werden die Daten des finalen Datenschnitts vom 7. Januar 2019 ausgewertet. Die Ergebnisse liegen ausschließlich für die Population Key Sec EP FAS (n = 110) vor, welche alle Patientinnen und Patienten des FAS umfasst, die sich zu Behandlungsbeginn in einer hämatologischen Remission befanden, ausgenommen Ph-positive Personen. Analysen auf Basis der FAS-Population wurden nicht vorgelegt. Die FAS-Population umfasst sechs weitere Patientinnen und Patienten, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind.

Insgesamt sind bis zum finalen Datenschnitt 62 Personen (56,4 %) der Population Key Sec EP FAS verstorben. Die mediane Überlebensdauer beträgt 36,5 Monate [95 %-KI: 22,0; n. e.] bei einer medianen Beobachtungszeit von 59,8 Monaten.

*Tabelle 1: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie MT103-203;
Population: Key Sec EP FAS (Datenschnitt 07.01.2019)*

Studie MT103-203	Blinatumomab (N=110) ¹⁾
Gesamtüberleben	
Todesfälle, n (%)	62 (56,4)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	48 (43,6)
Beobachtungszeit ³⁾ (in Monaten), Median	59,8
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	36,5 [22,0; n. e.]
<i>Kaplan-Meier Schätzer [95%-KI]</i>	
3 Monate	0,98 [0,93; 1,00]
6 Monate	0,88 [0,81; 0,93]
12 Monate	0,78 [0,69; 0,85]
18 Monate	0,67 [0,58; 0,75]
24 Monate	0,57 [0,47; 0,66]
36 Monate	0,51 [0,41; 0,60]
48 Monate	0,45 [0,36; 0,54]
60 Monate	0,43 [0,34; 0,52]

¹⁾ Dies entspricht der Population Key Sec EP FAS. Diese umfasst alle Patientinnen und Patienten des FAS, die sich zu Behandlungsbeginn in einer hämatologischen Remission befanden, ausgenommen Ph-positive Personen.

²⁾ Alle lebenden Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.

³⁾ Die Beobachtungszeit wird nach der Reverse KM Method berechnet, bei der die Indikatoren für Events und Zensierungen vertauscht werden.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, n/N: Anzahl, n. e.: nicht erreicht

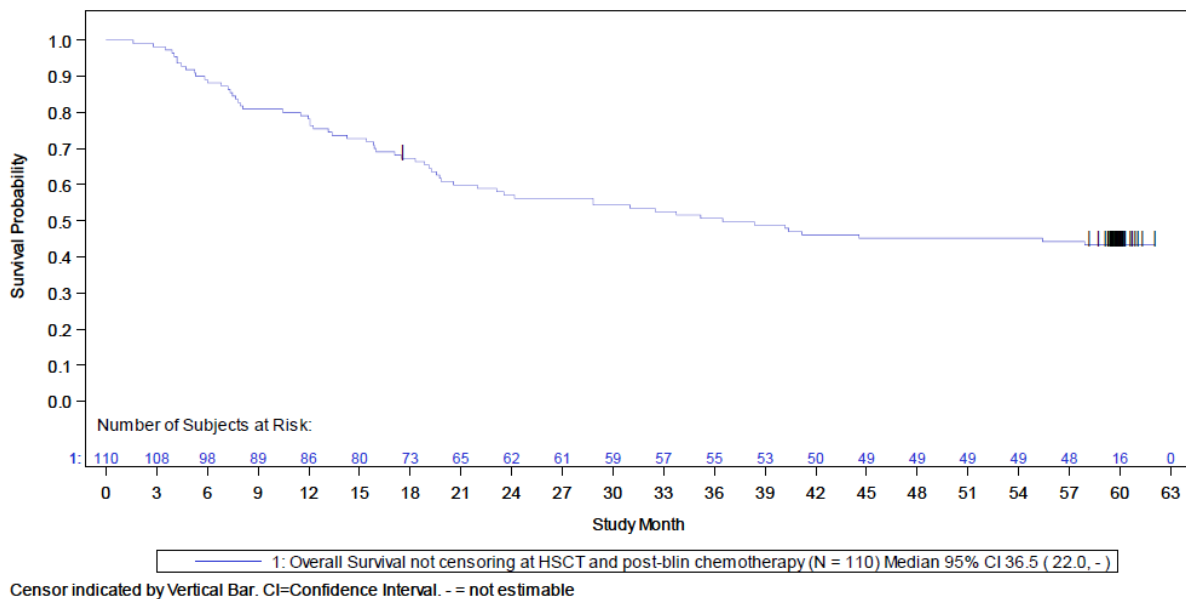


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie MT103-203, Key Sec EP FAS-Population (Datenschnitt: 07.01.2019)

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der Population Sec EP PPS konnte nicht identifiziert werden. In eine weitere Analyse, bei der zum Zeitpunkt des Erhalts einer HSZT oder Post-Blinatumomab-Chemotherapie zensiert wurde, sind nur 3,6 % der Population Key Sec EP FAS als Ereignisse eingegangen, alle anderen Studienteilnehmenden wurden zensiert. Wie bereits im Rahmen der Nutzenbewertung erläutert ist zu vermuten, dass ein Großteil der Zensierungen (insgesamt: 96,4 %) zu einem frühen Zeitpunkt der Studie erfolgte, sodass die Ergebnisse der Analyse nicht aussagekräftig sind.

Zum finalen Datenschnitt vom 7. Januar 2019 wurden keine Subgruppenanalysen identifiziert.

5 Zusammenfassung

Die Ergebnisse sind aufgrund des Studiendesigns wie in der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2019 erläutert weiterhin als hoch verzerrt anzusehen. Ohne Vorliegen eines validen Vergleichs ist eine Bewertung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer anderen Therapieoption nicht möglich.

Referenzen

1. **Amgen.** A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BITE antibody Blinatumomab in adult subjects with minimal residual disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: study MT103-203; clinical study report [unveröffentlicht]. 24.09.2014.
2. **Amgen.** A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BITE antibody Blinatumomab in adult subjects with minimal residual disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: study MT103-203; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 28.01.2016.
3. **Amgen.** Kaplan-Meier plot of overall survival [unveröffentlicht]. 2019.
4. **Amgen.** Overall survival [unveröffentlicht]. 2019.
5. **Amgen.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Blinatumomab / BLINCYTO [unveröffentlicht]. 2019.