

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.01.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATT	Average Treatment Effect on the Treated
CAR-T-Cell	Chimäre Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor) T-Zelle
CD	Cluster of Differentiation
CD19+	CD19-positiv
CR	komplette Remission (Complete Remission)
CRh	komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with partial hematological recovery)
CRi	komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Complete Remission with incomplete hematological recovery)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30
FAS	Full-Analysis-Set
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weights
KI	Konfidenzintervall
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten im FAS
n.b.	nicht bestimmbar
OR	Odds Ratio
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom-positiv/negativ
PS	Propensity Score

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
r/r	rezidiert oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
vs.	versus

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen GmbH
Anschrift:	Riesstraße 24 80992 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B.V.
Anschrift:	Minervum 7061 4817 ZK Breda Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Blinatumomab
Handelsname:	BLINCYTO®
ATC-Code:	L01XC19
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	37361
Pharmazentralnummer (PZN)	11182837
ICD-10-GM-Code	C91.00
Alpha-ID	I25518, I30536, I95956, I17634, I118563, I25519, I30535, I76142

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
BLINCYTO [®] wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Vorläufer ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.	22.12.2020	D
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).	23.11.2015
BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.	23.08.2018
BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %.	18.01.2019

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Blinatumomab erhielt am 24. Juli 2009 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), EU/3/09/650. Derzeit gibt es in Deutschland kein anderes Arzneimittel mit einem ähnlichen Wirkmechanismus, das bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) CD19-positiver (CD19+) B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) nach Versagen ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und ohne alternative Behandlungsoption zugelassen ist.

Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht vorgelegt werden. Der medizinische Zusatznutzen gilt nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V bereits durch die Zulassung **als belegt**.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Nutzenbewertung wurde die multizentrische, einarmige, offene Phase II Studie 20120216 (ALCANTARA) herangezogen, welche den medizinischen Zusatznutzen einer Therapie mit Blinatumomab untersucht. Zusätzlich wurden die Daten aus der randomisierten kontrollierten, offenen Phase III Studie 00103311 (TOWER) und der retrospektiven Kohortenstudie (20160462) unterstützend dargestellt. Für den Vergleich des Behandlungseffekts von Blinatumomab im Verhältnis zu Salvage-Therapie wurde ein Propensity Score (PS)-basiertes Verfahren angewandt. Als Grundlage für das PS-basierte Verfahren wurden die Studie 20120216 (ALCANTARA) als Interventionsarm und die Kohortenstudie (20160462) als historischer Vergleichsarm herangezogen.

Mortalität

Zur Bewertung des Endpunkts Mortalität wurden die Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 herangezogen. Dabei konnte mit Blinatumomab im Vergleich zu einer Salvage-Therapie in einer intensiv vorbehandelten r/r Ph+ Patientenpopulation ein um drei Monate längeres medianes Gesamtüberleben erreicht (9,0 vs. 6,0 Monate) und das Sterberisiko um 17 % gesenkt werden (Hazard Ratio (HR) = 0,83; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,48; 1,41]).

Morbidität

Im PS-adjustierten Vergleich der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 zeigten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, eine um 78 % höhere Chance eine komplette Remission (CR/CRh) zu erreichen gegenüber Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten (Odds Ratio (OR) = 1,78; 95 %-KI [0,66; 4,81]). Die Rate der Patienten, die eine CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichten, lag unter Blinatumomab bei 35,6 %, und somit höher als bei Patienten unter Salvage-Therapie (27,3 %). Auch bei weiteren Endpunkten zur kompletten Remission zeigten die Patienten mit Blinatumomab ein höheres Ansprechen, und somit einen Vorteil gegenüber Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten. Darüber hinaus erreichten 40 % der Patienten in der Studie 20120216 (ALCANTARA) eine komplette MRD (minimale Resterkrankung)-Remission, gleichbedeutend einem tiefen Ansprechen auf die Therapie und einer Verbesserung des Gesundheitszustands. Der Anteil der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten, die nach Erreichen einer CR/CRh eine allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) erhielten, lag bei 43,8 %.

Da in der Studie 20120216 (ALCANTARA) keine Daten zur Symptomatik erhoben wurden, wurde auf die - auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbare - Studie 00103311 (TOWER) zurückgegriffen. In der Studie 00103311 (TOWER) wurde die Symptomatik anhand des „European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30“ (EORTC QLQ-C30) Fragebogens erhoben. Blinatumomab wies für alle Symptomskalen, mit Ausnahme von Insomnie, eine gegenüber Salvage-Chemotherapie(n) statistisch signifikante Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte auf.

Lebensqualität

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden ebenfalls die aus Studie 00103311 (TOWER) übertragbaren Daten des EORTC QLQ-C30 Fragebogens herangezogen. Insgesamt wiesen Patienten unter Blinatumomab-Therapie über alle Messzeitpunkte innerhalb von zwei Behandlungszyklen in allen Funktionsskalen, sowie hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustandes einen Vorteil gegenüber der Salvage-Chemotherapie im Vergleichsarm auf. Das Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung des allgemeinen Gesamtzustandes um zehn Punkte konnte unter Blinatumomab um 40 % reduziert werden (HR = 0,60; 95 %-KI [0,42; 0,85]; p = 0,003).

Sicherheit

Die Sicherheit von Blinatumomab für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption wurde anhand der Studie 20120216 (ALCANTARA) bewertet. Dabei entsprach das Nebenwirkungsprofil von Blinatumomab den bereits früher beobachteten unerwünschten Ereignissen (UE) bei r/r Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL. Bei allen Patienten trat mindestens ein UE nach Therapiebeginn und mindestens ein UE CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad ≤ 2 auf. Darüber hinaus wurden bei 84,4 % der Patienten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und bei 62,2 % der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) berichtet. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten unter Blinatumomab bei 6,7 % der Patienten auf und fünf von 45 Patienten (11,1 %) verstarben in Folge eines UE.

UE von besonderem Interesse bei der Behandlung mit Blinatumomab sind insbesondere neurologische Ereignisse und das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS). Bei den neurologischen Ereignissen handelte es sich größtenteils um nicht schwere Ereignisse (CTCAE Grad ≤ 2) (62,2 %). Bei sechs Patienten (13,3 %) traten neurologische Ereignisse in Form von schweren (CTCAE Grad ≥ 3) bzw. schwerwiegenden Ereignissen auf. Es traten keine neurologischen Ereignisse von CTCAE Grad ≥ 4 oder tödliche neurologische Ereignisse auf, und bei keinem Patienten musste die Blinatumomab-Therapie wegen eines neurologischen Ereignisses abgebrochen werden. Bei insgesamt vier Patienten (8,9 %) trat ein CRS jeglichen Schweregrades auf und bei einem Patienten als schwerwiegendes Ereignis (2,2 %). Weitere UE von besonderem Interesse waren Infektionen (48,9 %), Neutropenien (46,7 %) und Zytopenien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(64,4 %). Infektionen wiesen bei 24,4 % der Patienten einen CTCAE Grad ≥ 3 auf, Neutropenien bei 33,3 % und Zytopenien bei 53,3 % der Patienten.

Zusammenfassend kann durch eine Therapie mit Blinatumomab eine deutliche Verbesserung in den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität für die schwer behandelbare Patientengruppe der erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption erreicht werden.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens für Blinatumomab wurden im Anwendungsgebiet etablierte patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt, die im Rahmen der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 00103311 (TOWER) sowie in der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 standardisiert erhoben und bewertet wurden. Die Ergebnissicherheit für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurde als Anhaltspunkt eingestuft.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nachfolgend werden in Tabelle 1-8 die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen unter Angabe des Ausmaßes des endpunktspezifischen Zusatznutzens für die im Dossier berücksichtigten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Kategorie Endpunkt	Parameter	Studie		Ausmaß des Zusatz- nutzens
		20120216 (ALCANTARA)	20160462	
Mortalität				
Gesamtüberleben ^a	HR [95 %-KI] ^b Median (Monate)	0,83 [0,48; 1,41] 9,0 vs. 6,0		Gering
Morbidität				
Komplette Remission				
Komplette Remission (CR/CRh) ^a	OR [95 %-KI] ^c	1,78 [0,66; 4,81]		Gering
Rate der kompletten Remission (CR/CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen ^d	n/N (%) [95 %-KI]	16/45 (35,6) [21,9; 51,2]	15/55 (27,3) [17,3; 40,2]	
Rate der kompletten Remission (CR) innerhalb von zwei Behandlungszyklen ^d	n/N (%) [95 %-KI]	14/45 (31,1) [18,2; 46,6]	14/55 (25,5) [15,8; 38,3]	
Rate der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen ^d	n/N (%) [95 %-KI]	2/45 (4,4) [0,5; 15,1]	1/55 (1,8) [0,3; 9,6]	
Rate der kompletten Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen ^d	n/N (%) [95 %-KI]	2/45 (4,4) [0,5; 15,1]	1/55 (1,8) [0,3; 9,6]	
Rate der alloHSZT				
Rate der alloHSZT bei Patienten mit CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen ^d	n/N (%) [95 %-KI]	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]	–	Gering
Komplette MRD-Remission				
Rate der kompletten MRD- Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen ^d	n/N (%) [95 %-KI]	18/45 (40,0) [25,7; 55,7]	–	Gering
Symptomatik				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome – Studie 00103311 (TOWER)				Gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität – Studie 00103311 (TOWER)				Gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Parameter	Studie		Ausmaß des Zusatz- nutzens
		20120216 (ALCANTARA)	20160462	
Sicherheitsrelevante Endpunkte				
UE gesamt ^d	n/N (%) [95 %-KI]	45/45 (100,0) [92,1; 100,0]	–	kein zusätzlicher Schaden
UE (CTCAE Grad ≤ 2) ^d	n/N (%) [95 %-KI]	45/45 (100,0) [92,1; 100,0]	–	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ^d	n/N (%) [95 %-KI]	38/45 (84,4) [70,5; 93,5]	–	
SUE ^d	n/N (%) [95 %-KI]	28/45 (62,2) [46,5; 76,2]	–	
Therapieabbruch aufgrund von UE ^d	n/N (%) [95 %-KI]	3/45 (6,7) [1,4; 18,3]	–	
Tod aufgrund von UE ^d	n/N (%) [95 %-KI]	5/45 (11,1) [3,7; 24,1]	–	
<p>a: Berechnung mittels eines PS-basierten Verfahrens (ATT, IPTW). b: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. c: Das OR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels logistischer Regression berechnet. d: Deskriptive Analyse. Berechnung des 95%-KI auf Basis der Clopper-Pearson (Exakt) Methode.</p> <p>ATT: Average Treatment Effect on the Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weights; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; n.b.: nicht bestimmbar; Ph: Philadelphia-Chromosom; OR: Odds Ratio; PS: Propensity Score; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs: versus.</p>				

Zusammenfassend ergibt sich ein **geringer** Zusatznutzen von Blinatumomab für Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsmöglichkeiten. Bei der Patientenpopulation handelt es sich um intensiv vorbehandelte und bisher schwer zu behandelnde Patienten mit gravierenden krankheitsbedingten Symptomen (vgl. Modul 3 D, Abschnitt 3.2). Der Zusatznutzen leitet sich auf Basis folgender Ergebnisse ab:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer nahezu austherapierten lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Verlängerung des Überlebens unter Blinatumomab (9 Monate vs. 6 Monate unter Salvage-Therapie im Vergleichsarm) sowie eine deutliche Reduktion des Sterberisikos um 17 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 78 % unter Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie, eine komplette Remission (CR/CRh) zu erreichen, unabhängig vom Alter der Patienten.
- Ermöglichung einer alloHSZT bei 44 % der Patienten mit CR/CRh.
- Erreichung einer kompletten MRD-Remission bei 40 % der Patienten.
- Eine gute und gegenüber Salvage-Chemotherapie(n) deutlich überlegene Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil.
- Linderung bzw. Beseitigung der krankheitsspezifischen Symptome, und somit gleichzeitige Erhöhung der Lebensqualität.

Bei der sehr seltenen Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms oder einer T315I-Mutation hat keinen Einfluss auf den immunologischen Wirkmechanismus von Blinatumomab. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame immunonkologische Therapieoption zur Verfügung, die das Überleben verlängert, krankheitsbedingte schwerwiegende Symptome abschwächt und die Chance auf Heilung nach TKI-Versagen im Vergleich zu bisherigen Therapien deutlich erhöht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Blinatumomab ist für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption zugelassen. Das Ziel der Therapie für diese Patienten ist das Erreichen einer kompletten Remission, die die Grundvoraussetzung für eine erneute potenziell kurative Stammzelltransplantation darstellt bzw. ein verlängertes Überleben unter besserer Lebensqualität ermöglicht. Wie in den vorgelegten klinischen Studien gezeigt wurde, steht mit Blinatumomab für diese Patienten nun eine weitere wirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die ALL, eine Erkrankung, die alle Altersgruppen betreffen kann, ist von einem rapiden Krankheitsverlauf und einer hohen Sterblichkeit geprägt. Durch eine rasche Ausbreitung unreifer leukämischer Blasten wird das normale blutbildende Knochenmark von entarteten Zellen zunehmend verdrängt, so dass sich Krankheitssymptome (u.a. Anämie, Infektionen, Blutungen, Fieber, Knochenschmerzen, Müdigkeit) in der Regel binnen Tagen entwickeln, die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergehen. Ziel der Therapie ist es daher, die Leukämiezellen im gesamten Körper möglichst vollständig abzutöten, damit das Knochenmark wieder seine ordnungsgemäße Funktion – die Blutbildung – aufnehmen kann.

Die B-Vorläufer ALL ist unter erwachsenen Patienten mit einem Anteil von 75 % der häufigste ALL-Subtyp. Bei 30 – 50 % dieser Patienten liegt das aus einer Translokation entstandene Philadelphia-Chromosom (Ph+) vor, womit diese Patienten zu den Hochrisiko-Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zählen, was maßgeblich die Wahl der Therapie beeinflusst. Dabei kommen sowohl für neu diagnostizierte als auch für r/r Ph+ ALL in der Regel TKIs in Kombination mit Chemotherapien zum Einsatz. Allerdings ist die Prognose für Patienten mit rezidivierter Erkrankung trotz Verfügbarkeit von TKIs (einschließlich Substanzen der zweiten und späterer Generationen) nach wie vor schlecht. Nach Ausschöpfung aller verfügbaren TKI-basierten Therapieoptionen verbleiben als weitere Therapieoptionen für diese intensiv vorbehandelte Patientenpopulation das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab Ozogamicin, eine Salvage-Polychemotherapie oder eine palliative Behandlung. Für junge Patienten im Alter bis zu 25 Jahren ist zusätzlich die chimäre Antigenrezeptor-T-Zell-Therapie (CAR-T) Tisagenlecleucel zugelassen.

Eine Immuntherapie mit Blinatumomab bietet einen alternativen Wirkmechanismus zu TKIs, Inotuzumab Ozagamicin und CAR-T und ist daher ein wichtiger Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei erwachsenen Patienten mit Ph+ B-Vorläufer ALL, bei denen TKIs versagt haben und keine alternative Therapieoptionen bestehen. Mit Blinatumomab erhalten diese Patienten eine erneute Chance auf das Erreichen einer Remission. Patienten, bei denen die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) rechtfertigt, können anschließend allogene transplantiert werden, wofür das Erreichen einer stabilen Remission Voraussetzung ist. Zudem ermöglicht Blinatumomab auch älteren Patienten, für die bisher häufig nur eine altersadaptierte palliative Therapie in Frage kam, eine weitere Remission und damit die Möglichkeit, ein verlängertes Überleben unter besserer Lebensqualität zu erreichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	5 bis 11
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	Gering	5 bis 11
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	<u>Jahrestherapiekosten gemäß Fachinformation:</u> 129.382,76 € bis 338.385,68 € ^c <u>Jahrestherapiekosten gemäß Versorgungsrealität:</u> 144.311,54 € ^d
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Unter Berücksichtigung einer gesetzlichen Mehrwertsteuer von 19 %. c: Minimum bestehend aus 2 Zyklen Induktionstherapie, Maximum bestehend aus 2 Zyklen Induktionstherapie und 3 Zyklen Konsolidierungstherapie. d: Bestehend aus 2,2 Zyklen gemäß Versorgungsrealität aus Studie 20120216 (ALCANTARA). ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
D	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	Nicht zutreffend	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Blinatumomab sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist. Es sind keine über die ärztliche Routine hinausgehenden Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit ALL erforderlich.

Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu zwei Zyklen Blinatumomab erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach zwei Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu drei weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten. Ein Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion (mittels Infusionspumpe) mit kontinuierlicher Flussrate, gefolgt von einem behandlungsfreien Intervall von 14 Tagen.

Eine temporäre Unterbrechung oder ein Abbruch der BLINCYTO[®]-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender Toxizitäten zu erwägen: neurologische Ereignisse, Infektionen, Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, erhöhte Leberenzyme und Pankreatitis. Für den Behandlungsbeginn wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten neun Tage des ersten Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus empfohlen. Die BLINCYTO[®]-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.

Patienten sollten hinsichtlich verschiedener Laborparameter (einschließlich Blutbild, Leberenzyme), bezüglich Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse (z. B. mittels Schreibtest), Infektionen, Infusionsreaktionen, Tumorlyse-Syndrom (einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts), Pankreatitis und progressiver multifokaler Leukenzephalopathie überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben den üblichen Maßnahmen, wie Einreichung einer aktualisierten Version des Risikomanagement-Plans, sind folgende Maßnahmen umzusetzen:

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der pharmazeutische Unternehmer versorgt alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten / Pflegepersonen, die erwartungsgemäß BLINCYTO® verschreiben, abgeben und anwenden, mit Schulungsmaterialien, die als zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme vor der Markteinführung mit der zuständigen, nationalen Behörde abgestimmt worden sind.