

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: 18.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen .....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
CD19+	CD19-positiv
CR	komplette Remission (Complete Remission)
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
n. b.	nicht berechenbar
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom-positiv/negativ
RFS	Rezidivfreies Überleben
SAS	Safety-Analysis-Set
SGB	Sozialgesetzbuch
u. a.	unter anderem
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Amgen GmbH
<b>Anschrift:</b>	Riesstraße 24 80992 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Amgen Europe B.V.</b>
<b>Anschrift:</b>	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

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

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
BLINCYTO <sup>®</sup> wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie.	23.01.2025	F
BLINCYTO <sup>®</sup> wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat 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.		
BLINCYTO <sup>®</sup> wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.		
a: Angabe „A“ bis „Z“. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation		

*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*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
BLINCYTO <sup>®</sup> wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL.	23.11.2015
BLINCYTO <sup>®</sup> 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 rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist.	23.08.2018
BLINCYTO <sup>®</sup> 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
BLINCYTO <sup>®</sup> wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL. Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Vorläufer ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.	22.12.2020
BLINCYTO <sup>®</sup> 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.	24.06.2021
ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; MRD: Minimale Resterkrankung	

#### 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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
F	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	<b>Säuglinge (Kinder <math>\geq</math> 1 Monat und <math>&lt;</math> 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie<sup>e</sup></b> Nicht zutreffend.
	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist	<b>Säuglinge (Kinder <math>\geq</math> 1 Monat und <math>&lt;</math> 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL<sup>d</sup></b> Nicht zutreffend.
	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	<b>Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie<sup>e</sup></b> 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.

c: Für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von einem Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv im Rahmen der Konsolidierungstherapie besteht bereits eine vom G-BA bewertete Zulassung. Das vorliegende Dossier fokussiert auf die differente Patientenpopulation von Säuglingen (Kinder  $\geq$  1 Monat und  $<$  1 Jahr).

d: Für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von einem Jahr oder älter die refraktär sind oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert sind besteht

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bereits eine vom G-BA bewertete Zulassung. Das vorliegende Dossier fokussiert auf die differente Patientenpopulation von Säuglingen (Kinder  $\geq 1$  Monat und  $< 1$  Jahr).

e: Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer MRD von mindestens 0,1 % in erster oder zweiter kompletter Remission besteht bereits eine vom G-BA bewertete Zulassung. Das vorliegende Dossier fokussiert auf die differente Patientenpopulation MRD-negativen Patientinnen und Patienten.

ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ

*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 24.07.2009 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), EU/3/09/650. Damit gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden. Eine Bestimmung der ZVT ist daher nicht erforderlich.

## 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)*

### **Säuglinge mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL**

#### ***Säuglinge (Kinder $\geq 1$ Monat und $< 1$ Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie***

Die Indikationserweiterung für das Hochrisiko-Erstrezidiv der Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie für Kinder von einem Jahr oder älter wurde vom G-BA bereits in einem eigenen Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703) bewertet. Im Rahmen der aktuellen Indikationserweiterung wurde basierend auf Daten aus physiologisch-pharmakokinetischen Modellen die Altersgrenze bei Säuglingen auf 1 Monat erweitert. Da diese gemeinsam mit der Evidenz aus den bisherigen Zulassungsstudien keine neue Evidenz im Sinne der Nutzenbewertung darstellt, wird mit Verweis auf das vorangegangene Verfahren auf eine erneute Darstellung verzichtet.

#### ***Säuglinge (Kinder $\geq 1$ Monat und $< 1$ Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL***

Die Indikationserweiterung für die refraktäre Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL für Kinder von einem Jahr oder älter wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für die pädiatrische rezidierte / refraktäre Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL vom G-BA bereits in einem eigenen Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397) bewertet. Im Rahmen der aktuellen Indikationserweiterung wurde basierend auf Daten aus physiologisch-pharmakokinetischen Modellen die Altersgrenze bei Säuglingen auf 1 Monat erweitert. Aufgrund der Definition jeglichen Rezidivs innerhalb 18 Monaten nach Erstdiagnose als Hochrisiko-Erstrezidiv fallen alle Säuglinge, die ein Rezidiv erleiden, in das Anwendungsgebiet der Hochrisiko-Erstrezidiv Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Es verbleiben somit nur refraktäre Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da physiologisch-pharmakokinetische Modelle gemeinsam mit der Evidenz aus den bisherigen Zulassungsstudien keine neue Evidenz im Sinne der Nutzenbewertung darstellt, wird mit Verweis auf das vorangegangene Verfahren auf eine erneute Darstellung verzichtet.

### **Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie**

Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die für eine Behandlung mit Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommen, befinden sich nach erfolgter Induktionstherapie in der Phase der Konsolidierung. Für Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie eine nachweisbare Minimale Resterkrankung (MRD) bzw. ein molekulares Therapieversagen aufweisen liegt bereits eine durch den G-BA bewertete Zulassung vor. Im Folgenden wird daher ausschließlich auf die bewertungsrelevante Patientenpopulation:

- Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

abgestellt.

Zur Nutzenbewertung für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie wurde die multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie E1910 herangezogen, welche den medizinischen Zusatznutzen einer Therapie mit Blinatumomab untersucht.

#### **Mortalität**

In der Studie E1910 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate der MRD-negativen Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm 82,4 % und liegt damit deutlich über der entsprechenden Rate unter Behandlung mit einer Chemotherapie (62,5 %). Das Risiko zu versterben konnte durch Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie mehr als halbiert werden (Hazard Ratio (HR): 0,44; 95 %-KI [0,25; 0,76];  $p = 0,001$ ). Während des Beobachtungszeitraumes der Studie E1910 verstarben im Blinatumomab-Arm 19 von 112 MRD-negativen Patientinnen und Patienten (17,0 %), aber mit 40 von 112 Patientinnen und Patienten (35,7 %) mehr als doppelt so viele im Chemotherapie-Arm. Diese Ergebnisse konnten in der erweiterten Populationsanalyse von MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten bestätigt werden (HR: 0,47; 95 % KI [0,30; 0,74];  $p < 0,001$ ).

#### **Morbidität**

Die rezidivfreie Überlebenszeit (RFS) konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie statistisch signifikant verlängert werden (HR: 0,53; 95 %-KI [0,32; 0,88];  $p = 0,006$ ). Die 5-Jahres-RFS-Rate der MRD-negativen Patientinnen und Patienten betrug unter Blinatumomab + Chemotherapie 77,0 % gegenüber 60,5 % unter Chemotherapie allein. Vergleichbare Ergebnisse zeigt auch die Auswertung der erweiterten Populationsanalyse von MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten (HR: 0,53; 95 %-KI [0,35; 0,81];  $p = 0,003$ ).

**Sicherheit**

Bedingt durch die unterschiedlichen Therapieregime war die Dauer der Konsolidierungstherapie und somit die Beobachtungsdauer zu sicherheitsrelevanten Endpunkten im Blinatumomab + Chemotherapie-Studienarm im Vergleich zum alleinigen Chemotherapie-Arm mehr als doppelt so lange. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet. Die vorliegenden Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil der Immuntherapie mit Blinatumomab. Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der Behandlung mit Blinatumomab können bekannte unerwünschte Wirkungen wie etwa das Zytokinfreisetzungssyndrom (mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) antizipiert und gut behandelt werden.

**Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

In Studie E1910 wurden hauptsächlich US-amerikanische Patientinnen und Patienten rekrutiert. Für eine Übertragung der Ergebnisse der Studie E1910 auf den deutschen Versorgungskontext wurde ein Vergleich der Studienpopulation mit einem entsprechenden Patientenkollektiv aus Deutschland durchgeführt. Daraus leitet sich ab, dass die Ergebnisse der Studie E1910 entsprechend ihrer Populations- sowie Therapieregimekriterien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

**Fazit**

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der randomisiert, kontrollierten Studie E1910 in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität eine deutliche Überlegenheit von Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie in der Konsolidierungstherapie. Des Weiteren wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet. Mit Blinatumomab steht somit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie eine neue, hoch effektive und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung.

*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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
F	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Ja
	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist	
	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ		

*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)*

### **Säuglinge mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL**

Säuglinge (Kinder  $\geq 1$  Monat und  $< 1$  Jahr) erweisen sich als besonders vulnerable Patientenpopulation, da sie im Falle eines Rezidivs mit nur ca. 20 % Überlebenschancen eine besonders schlechte Prognose aufweisen. Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtert sich die Aussicht auf Heilung nochmals erheblich. Mit Verweis auf die bereits erfolgten beiden Nutzenbewertungsverfahren für Kinder im Alter von einem Jahr

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder älter (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703 und Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397) leitet sich für die beiden Patientenpopulationen folgender Zusatznutzen ab:

- **Erheblicher Zusatznutzen** für Säuglinge (Kinder  $\geq 1$  Monat und  $< 1$  Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich ihrer Aussagesicherheit wurden in diesem Verfahren als **Hinweis** eingestuft.
- **Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Säuglinge (Kinder  $\geq 1$  Monat und  $< 1$  Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL.

### Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens für Blinatumomab wurden im Anwendungsgebiet etablierte patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt, die im Rahmen der Studie E1910 standardisiert erhoben und bewertet wurden. Die Ergebnissicherheit für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurde als **Hinweis** eingestuft.

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	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie <sup>a</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben		
MRD-negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,44 [0,25; 0,76] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,5; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 82,4 [73,7; 88,4] vs. 62,5 [52,0; 71,3]	Erheblicher Zusatznutzen
MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,47 [0,30; 0,74] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [4,2; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 79,1 [71,4; 85,0] vs. 58,3 [48,8; 66,7]	
<b>Morbidität</b>		
RFS		
MRD-negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,53 [0,32; 0,88] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,1; n. b.] 5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 77,0 [67,8; 83,8] vs. 60,5 [50,1; 69,4]	Beträchtlicher Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie <sup>a</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,81] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [3,7; n. b.]  5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 75,6 [67,8; 81,8] vs. 57,2 [47,9; 65,4]	
<b>Sicherheitsrelevante Endpunkte</b>		
MRD-negative Patientinnen und Patienten	Die Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil von Blinatumomab. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet.	Kein zusätzlicher Schaden
<p>Die Analysen des Gesamtüberlebens und des RFS für MRD-negative Patientinnen und Patienten basieren auf dem FAS und für MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten auf dem Step 3-Analysis-Set. Die Analyse der sicherheitsrelevanten Endpunkte basiert auf dem SAS. Die Analyse-Sets sind in Tabelle 4-19 beschrieben.</p> <p>a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (&lt; 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein)</p> <p>alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bestimmbar; RFS: Rezidivfreies Überleben; SAS: Safety-Analysis-Set; vs.: versus</p>		

Zusammenfassend ergibt sich ein **erheblicher** Zusatznutzen von Blinatumomab für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie leitet sich auf Basis folgender Ergebnisse ab:

- Statistisch signifikante, erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (5-Jahres-Überlebensrate: 82,4 % unter Blinatumomab + Chemotherapie vs. 62,5 % unter Chemotherapie allein (FAS)); das Sterberisiko wurde um 56 % reduziert.
- Statistisch signifikante, beträchtliche Verbesserung des Rezidivfreien Überlebens (5-Jahres-RFS-Rate: 77,0 % vs. 60,5 %, FAS); das Ereignisrisiko (Rezidiv oder Tod) wurde um 47 % reduziert.
- Deckung eines hohen therapeutischen Bedarfs bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation mit einer seltenen malignen Erkrankung.
- Bestätigung des bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofils von Blinatumomab.

Mit Blinatumomab ist es möglich, diesen Patientinnen und Patienten mit einer gut verträglichen Immuntherapie eine neue und wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen. Die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie E1910 zeigt eine wesentliche und bisher nicht erreichte, statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab, sodass die Therapie mit Blinatumomab die Chance auf eine Heilung deutlich erhöht. Damit schließt Blinatumomab eine wichtige therapeutische Lücke, da jedes Rezidiv zu einer erheblichen Verschlechterung der Prognose führt. Die Bedeutung einer Heilung, und damit der Vermeidung eines Rezidivs der ALL, das eine erneute, noch intensivere chemotherapeutische Behandlung erfordern würde, ist nicht hoch genug einzuschätzen.

## 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)*

Die Zielpopulation des vorliegenden Nutzendossiers umfasst drei Patientengruppen:

- Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.
- Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiviert ist.
- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Aufgrund des Vorliegens bereits vom G-BA bewerteten Zulassungen in allen drei Patientengruppen wird im vorliegenden Dossier auf die jeweils differente Patientengruppe abgestellt. Daraus ergeben sich folgende bewertungsrelevante Patientengruppen:

- Säuglinge (Kinder  $\geq 1$  Monat und  $< 1$  Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie
- Säuglinge (Kinder  $\geq 1$  Monat und  $< 1$  Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Ein Rezidiv nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener alloHSZT aufgrund der sehr langen – in der Regel mehrjährigen – Therapiedauer der ALL im Säuglingsalter ( $< 1$  Jahr) ist nahezu ausgeschlossen. Vereinzelt (in ca. 5 % der Fälle) sprechen Säuglinge nicht auf die Induktionstherapie an und weisen somit eine refraktäre Erkrankung auf. Sehr frühe Rezidive noch innerhalb des ersten Lebensjahres werden per Definition als Hochrisiko-Erstrezidiv eingestuft,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

womit in der vorliegenden Patientengruppe nur refraktäre Patientinnen und Patienten verbleiben.

- Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

*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)*

Während viele Krebsarten ältere Menschen betreffen, beträgt das mediane Erkrankungsalter bei der ALL nur 20 Jahre. Als akute Leukämieform führt die ALL, so keine Heilung erreicht werden kann, häufig rasch zum Tode. Der Therapieanspruch einer Heilung der Erkrankung wird, trotz bedeutender Fortschritte in der Therapie dieser früher infausten Erkrankung, auch heute noch unvollständig eingelöst. Laut Auswertungen des Registers der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) beträgt die Überlebenschancen der ALL-Patientinnen und -Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren nach drei Jahren 77 %, der Patientinnen und Patienten im Alter von > 55 Jahren nur 36 %. Erwachsene ALL-Patientinnen und -Patienten verlieren somit in Deutschland durchschnittlich ca. 26 Lebensjahre, während sich die Lebenserwartung bei betroffenen Kindern um schätzungsweise 73 Jahre reduziert. Bei der ALL werden daher bei weitem mehr Lebensjahre verloren als bei den meisten anderen, häufigeren malignen Erkrankungen.

Im Falle eines Rezidivs kommt es zu einer erheblichen Verschlechterung der Prognose. Die Überlebensrate beträgt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten dann nur noch ca. 10-20 %. Auch Säuglinge (Kinder < 1 Jahr) wiesen in der Regel eine sehr aggressive Erkrankungsform mit schlechter Prognose auf. Nur etwa 20 % der Säuglinge mit rezidivierter ALL überleben, was einen besonders tragischen Verlauf darstellt.

Eine signifikante, klinisch relevante Verlängerung des Überlebens, die Vermeidung eines Rezidivs und möglichst eine Heilung sind daher für Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen von entscheidender Bedeutung.

Das Ziel der zeitgemäßen Therapie der ALL ist es, durch frühen Einsatz hochintensiver chemotherapeutischer Induktionsschemata und einer abgestimmten Strategie der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie die malignen Zelllinien komplett zu eliminieren und einer Resistenzentwicklung vorzubeugen.

Dieser Ansatz ist jedoch häufig mit langfristigen Folgen verbunden. Das größte Risiko der intensiven Chemotherapie besteht in einer ausgeprägten Myelotoxizität, die zu lebensbedrohlichen Infektionen führen kann. In der Induktions- und Konsolidierungsphase führt diese bei 1 % bis 3 % der Kinder, bei bis zu 10 % der Erwachsenen und bei bis zu 20 % der älteren Patientinnen und Patienten über 70 Jahren zum Tod. Auch eine hämatopoetische

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Stammzelltransplantation ist mit erheblichen Toxizitäts- und behandlungsbedingten Mortalitätsraten von 10 % bis 20 % verbunden. Eine weitere Intensivierung der Chemotherapie ist daher in der Regel nicht möglich bzw. nicht sinnvoll.

Ein Rezidiv bzw. die Refraktärität der ALL zeigt an, dass maligne Zellen unter der Induktionstherapie entweder weiter proliferieren (Refraktärität bzw. Frührezidiv) oder aber dormant im Organismus verbleiben und weiterhin teilungsfähig sind. Dies ist das Resultat primärer oder, unter dem Selektionsdruck der Therapie, durch Mutation erworbener Resistenzmechanismen gegenüber den eingesetzten Chemotherapeutika. Vorbeugung und Behandlung der Resistenz erfordern einen Wirkmechanismus, der sich von dem der eingesetzten zytotoxischen bzw. zytostatischen Chemotherapeutika grundlegend unterscheidet. Wie in der Zulassungsstudie E1910 nun für neu-diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten und für pädiatrische Patientinnen und Patienten bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren gezeigt, sind hier zielgerichtete immuntherapeutische Ansätze wie Blinatumomab, bei denen körpereigene T-Zellen gegen die ALL-Zellen aktiviert werden, eine höchst wirksame und gut verträgliche Ergänzung zu den bestehenden Chemotherapieregimen in der Konsolidierungstherapie.

*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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
F	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	<b>Säuglinge (Kinder <math>\geq</math> 1 Monat und <math>&lt;</math> 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie</b> < 1
	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist	<b>Säuglinge (Kinder <math>\geq</math> 1 Monat und <math>&lt;</math> 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL</b> < 1
	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	<b>Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie</b> 44 bis 175
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ		

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)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
F	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Säuglinge (Kinder $\geq$ 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Erheblich	$<$ 1
	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist	Säuglinge (Kinder $\geq$ 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	Nicht quantifizierbar	$<$ 1
	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Erheblich	44 bis 175
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ				

## 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
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
F	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	<b>Säuglinge (Kinder <math>\geq</math> 1 Monat und &lt; 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie</b> 17.250,03 € <sup>b</sup>
	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist	<b>Säuglinge (Kinder <math>\geq</math> 1 Monat und &lt; 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL</b> 36.964,35 € bis 88.714,44 € <sup>c</sup>
	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	<b>Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie</b> 69.000,12 € bis 276.000,48 € <sup>d</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: 1 Zyklus Blinatumomab (7 Durchstechflaschen).

c: 2 bis 5 Zyklen Blinatumomab (15 bis 36 Durchstechflaschen).

d: 1 bis 4 Zyklen Blinatumomab (28 bis 112 Durchstechflaschen). ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
F	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Nicht zutreffend	Säuglinge (Kinder $\geq$ 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	-
	Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist	Nicht zutreffend	Säuglinge (Kinder $\geq$ 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit refraktärer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL	
	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Nicht zutreffend	Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph-CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ				

## 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.

Kinder und Jugendliche mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL können 1 Zyklus der BLINCYTO<sup>®</sup>-Therapie erhalten. Kinder und Jugendliche mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL erhalten 2 Behandlungszyklen und können ggf. im Falle einer kompletten Remission je nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen erhalten. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter B-Zell-Vorläufer-ALL können im Rahmen der Konsolidierungstherapie bis zu 4 Zyklen BLINCYTO<sup>®</sup>-Therapie erhalten. Ein Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion. Die BLINCYTO<sup>®</sup>-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.

Eine temporäre Unterbrechung oder ein Abbruch der BLINCYTO<sup>®</sup>-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender Toxizitäten zu erwägen: neurologische Ereignisse, Infektionen, Zytokinfreisetzungssyndrom, Infusionsreaktionen, Tumorlyse-Syndrom, erhöhte Leberenzyme und Pankreatitis. Für den Behandlungsbeginn bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Für die Behandlung der B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird ein stationärer Aufenthalt für die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

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

**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 und bei jeder relevanten Zulassungsänderung mit der zuständigen, nationalen Behörde abgestimmt worden sind.