

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 3 A

Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	50
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	59
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	60
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	46
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	47
Tabelle 3-A: Subtypen der ALL und häufige genetische Veränderungen (Translokationen) .	14
Tabelle 3-B: Klinisches Bild der ALL bei Erwachsenen.....	16
Tabelle 3-C: Risikofaktoren der B-Vorläufer ALL des Erwachsenen.....	18
Tabelle 3-D: Therapieschema der ALL	20
Tabelle 3-E: Inzidenz der ALL Erwachsener in Deutschland.....	24
Tabelle 3-F: Inzidenz der Ph ⁺ B-Vorläufer ALL Erwachsener in Deutschland.....	24
Tabelle 3-G: Inzidenz der Ph ⁺ B-Vorläufer ALL Erwachsener in Deutschland (GKV-Patienten)	26
Tabelle 3-H: Therapiezyklen mit Blinatumomab in relevanten klinischen Studien	36
Tabelle 3-I: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.....	41
Tabelle 3-J: Empfohlene Dosierung (für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg):	53
Tabelle 3-K: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten	54
Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	61

Tabelle 3-M: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien /
Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans 67

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Entstehung der ALL-Subtypen aus lymphatischen Vorläuferzellen	13
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Entstehung des Philadelphia-Chromosoms durch Translokation der Chromosomen 9 und 22	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ABL	Abelson
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmer
AST	Aspartat-Aminotransferase
B-ALL	B-Zell ALL
BCR	Breakpoint Cluster Region
BiTE [®]	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (bispecific T-Cell engager)
CD	Cluster of Differentiation
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery)
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonuklein-Säure (Deoxyribonucleic Acid)
DSF	Durchstechflasche / Durchstechflaschen
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gammaglutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases / International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JTK	Jahrestherapiekosten
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
PAES	Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (Post-Authorisation Efficacy Study)
PASS	Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-Authorisation Safety Study)
Ph	Philadelphia-Chromosom
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (patient reported outcomes)
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
r/r	Rezidiert oder refraktär
RMP	Risk-Management-Plan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
t	Translokationen
T-ALL	T-Zell ALL
TK	Tyrosinkinase
TLS	Tumorlyse-Syndrom
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Abkürzung	Bedeutung
ZNS	Zentralnervensystem (central nervous system)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt für Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻), rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) (G-BA 2015). Die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert ausschließlich auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 27. Mai 2015 (Beratungsanforderung 2015-B-038) fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Amgen 2015; G-BA 2015).

Der G-BA bestimmt für Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻), rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) (G-BA 2015).

Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 von Blinatumomab, das gemäß Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens klassifiziert wurde, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) **als belegt**. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr.1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA). Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA bei Orphan Drugs, die den Umsatz (mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer im ambulanten Bereich) von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Eine Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht erforderlich (G-BA 2015).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2015-B-038) (Amgen 2015). Da im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten Vergleichstherapie erfolgt, ist zusätzlich zur Niederschrift des Beratungsgesprächs (G-BA 2015) keine weitere Informationsbeschaffung notwendig.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen 2015. Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung zu Blinatumomab vom 07.04.2015 (Beratungsanforderung 2015-B-038). Data on file.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-038. Data on file.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden.

Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die ALL (ICD-10 Kode C91.0) ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, die durch die Proliferation und Akkumulation maligner, entarteter und unreifer Zellen der Hämatopoese, sogenannter Blasten, im Knochenmark und Blut charakterisiert ist. Diese leukämischen Blasten verdrängen das normale blutbildende Knochenmark, wodurch es zu Zytopenien der Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten mit entsprechenden Folgeerkrankungen (Anämie, Blutungs- und Infektionsneigung) kommt. Die ALL ist von einem rapiden Krankheitsverlauf und einer hohen Sterblichkeit geprägt (Bassan et al. 2009; DGHO 2017; NCCN 2016).

Die ALL ist durch die unkontrollierte Proliferation früher lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark charakterisiert, deren Ausreifung auf einer bestimmten Differenzierungsebene blockiert ist (siehe Abbildung 3-1).

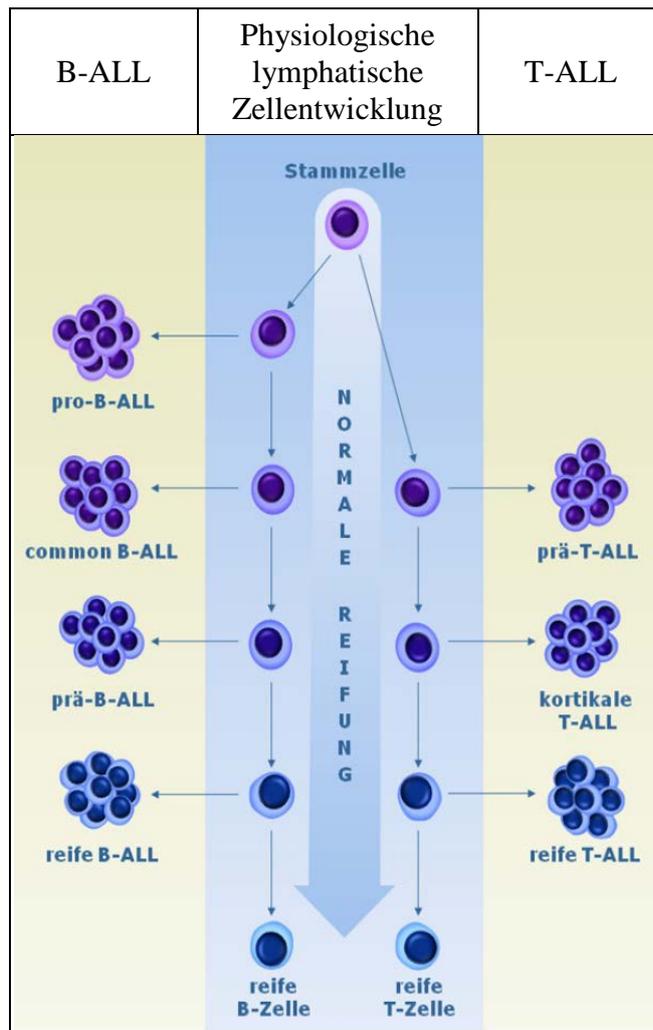


Abbildung 3-1: Entstehung der ALL-Subtypen aus lymphatischen Vorläuferzellen

ALL: Akute lymphatische Leukämie; B-ALL: B-Zell ALL; T-ALL: T-Zell ALL

Quelle: GMALL 2017, adaptiert

Die in Deutschland für die klinische Praxis gebräuchliche Klassifikation der ALL ist die an immunologischen Subtypen orientierte Klassifikation nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Tabelle 3-A). Sie unterscheidet die ALL-Typen (B-Zell, T-Zell) und -Subtypen basierend auf den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, von denen die entarteten Zellen abstammen. Diese Abstammung wird als Immunphänotyp durch die durchflusszytometrische Bestimmung charakteristischer Zelloberflächenmarker nachgewiesen. Die B-Linien-ALL wird unterteilt in B-Vorläufer ALL und reife B-ALL. Die B-Vorläufer ALL umfasst die Subtypen pro-B-ALL, common B-ALL und prä-B-ALL (Abbildung 3-1 und Tabelle 3-A) (DGHO 2017; GMALL 2017). Die B-Vorläufer ALL stellt die häufigste Form der ALL dar (Tabelle 3-A).

Tabelle 3-A: Subtypen der ALL und häufige genetische Veränderungen (Translokationen)

Subtyp	Relative Inzidenz	Häufige Translokationen
B-Linien ALL	75 bis 76 %	
B-Vorläufer	72 %	
<i>pro-B</i>	11 bis 20 %	t(4;11)
<i>common</i>	40 bis 49 %	t(9;22)
<i>prä-B</i>	10 bis 12 %	t(1;19), t(9;22)
reife B	4 bis 5 %	t(8;14)
T-Linien ALL	24 bis 25 %	

ALL: Akute lymphatische Leukämie; t: Translokationen
Quelle: DGHO 2017; GMALL 2017; Gökbuget 2016, adaptiert

Charakteristisch für die einzelnen ALL-Subtypen sind Chromosomentranslokationen. Durch den Austausch (Translokation) von Abschnitten zwischen den Chromosomen 9 und 22 entsteht beispielsweise das sogenannte Philadelphia-Chromosom. Dieses trägt an der Bruchstelle das abnorme BCR-ABL Gen (Breakpoint Cluster Region-Abelson Gen), das aus je einem Teil des normalen BCR-Gens und des ABL Gens besteht. In der Folge wird das BCR-ABL-Protein synthetisiert, das ursächlich an der Entstehung dieser Leukämieform beteiligt ist (Abbildung 3-2) (Faderl et al. 2010; Fielding et al. 2014).

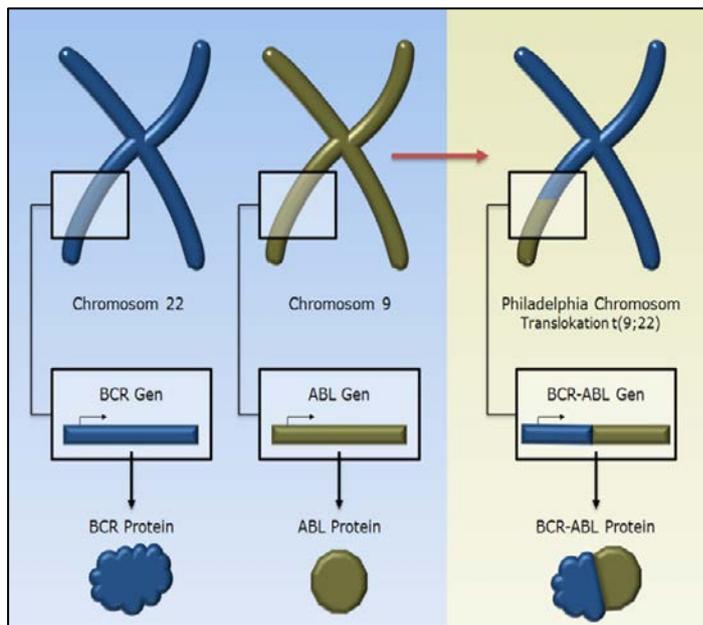


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Entstehung des Philadelphia-Chromosoms durch Translokation der Chromosomen 9 und 22

Quelle: GMALL 2017

Träger dieses Chromosoms werden als Philadelphia-Chromosom positiv (Ph⁺) bezeichnet. Eine Ph⁺ ALL gilt als ungünstiger Prognosefaktor bei der ALL; die von dieser zytogenetischen bzw.

molekularen Aberration betroffenen Patienten unterliegen daher einem hohen Risiko (DGHO 2017). In den vergangenen Jahren hat sich der Einsatz von Tyrosinkinase-(TK-) Inhibitoren wie Imatinib als Standardtherapie für diese spezifische Subgruppe etabliert (Ottmann und Pfeifer 2009). Mit einer Inzidenz von 30 bis 40 % innerhalb der B-Vorläufer ALL ist das Auftreten des Philadelphia-Chromosoms die häufigste wiederkehrende Aberration bei der ALL (DGHO 2017). Die hier betrachtete Zielpopulation, bei der es sich um Ph⁻-Patienten handelt, stellt mit 60 bis 70 % die deutlich größere Patientengruppe innerhalb der B-Vorläufer ALL dar. Patienten mit Ph⁻ profitieren nicht von den therapeutischen Fortschritten durch den Einsatz von TK-Inhibitoren (DGHO 2017; Fielding et al. 2014; NCCN 2016; Ottmann und Pfeifer 2009).

Die WHO klassifiziert die B-ALL darüber hinaus nach zyto- und molekulargenetischen Gruppen (Campo et al. 2011; Turner et al. 2010; Vardiman et al. 2009). Da diese Klassifikation für die Risikostratifikation und Therapieentscheidung in Deutschland in der Praxis nicht relevant ist, wird diese hier nicht weiter thematisiert (DGHO 2017).

Ätiologie und Pathogenese der ALL

Die genaue Ursache, die zum Auftreten der ALL führt, ist bislang nicht bekannt. Sowohl endogene Faktoren (z. B. genetische Mutationen bei DNA-Reparaturgenen, wie beim Louis-Bar-Syndrom), als auch exogene Faktoren (z. B. radioaktive Strahlung oder genotoxische Chemikalien) können die Entstehung einer ALL begünstigen (DGHO 2017). Retrospektiv lassen sich jedoch bei allen ALL-Typen somatische Mutationen in den lymphatischen Vorläuferzellen finden, die zu einer malignen Transformation, verbunden mit ungehemmter Proliferation führen. Obwohl bestimmte genetische Veränderungen häufig mit einigen der ALL-Subtypen assoziiert sind, sind die genauen Ursachen für das Auftreten der verschiedenen ALL-Subtypen bislang nicht bekannt (Faderl et al. 2000, Mullighan 2012a, 2012b). Neben dem Philadelphia-Chromosom, dem die Chromosomentranslokation t(9;22) (q34;q11.2) zugrunde liegt, ist t(4;11) ein weiteres Beispiel für eine charakteristische Translokation bei der B-Vorläufer ALL (Mullighan 2012a).

Das Knochenmark weist bei ALL-Patienten eine Infiltration lymphatischer Vorläuferzellen (Blasten) auf. Diese entarteten Zellen verdrängen das normale blutbildende Knochenmark, dessen Funktion in Folge stark eingeschränkt wird, so dass es zur zunehmenden Insuffizienz der normalen Hämatopoese kommt. Extramedullär (d. h. außerhalb des Knochenmarks) sind häufig weitere Organe von leukämischen Zellen befallen. Hiervon können sowohl lymphatische (z. B. Lymphknoten und Milz) als auch nicht lymphatische Organe betroffen sein (z. B. Leber, Zentralnervensystem (ZNS), Hoden oder Haut).

Das klinische Bild der ALL ist zum einen von den Auswirkungen der Panzytopenie, zum anderen durch den Befall von Organen mit lymphatischen Blasten bestimmt (vgl. Tabelle 3-B). Dabei sind Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie häufiger für die initiale Symptomatik (Belastungsdyspnoe, Fatigue, Infektionen, Blutungen) verantwortlich als die durch direkte Leukämiezellinfiltration verursachten Veränderungen (z. B. Gingivahyperplasie, Hepato-/Splenomegalie, variable neurologische Symptomatik bei Meningeosis leucaemica). Aufgrund der explosionsartigen Vermehrung der Blasten entwickeln sich die

Krankheitssymptome häufig binnen Tagen und gehen mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einher, die in der Regel eine rasche stationäre Aufnahme des Patienten erforderlich macht (DGHO 2017; Larson und Anastasi 2008).

Tabelle 3-B: Klinisches Bild der ALL bei Erwachsenen

Befall	Primäre Auswirkung	Symptome / Effekte auf den Patienten
Hämatologische Insuffizienz aufgrund eines Befalls des Knochenmarks	Anämie	Blasse Haut und Schleimhäute, Tachykardie, Dyspnoe, Schwindel, Leistungsminderung
	Granulozytopenie	Bei Hypo- oder Hyperleukozytose oder normal hohen Gesamtleukozytenzahlen im Blutbild: Fieber, Infektneigung / Infektionen
	Thrombozytopenie	Blutungsneigung, Hämatomneigung, Petechien, Blutungen
Sekundäre lymphatische Organe	Lymphomegalie	Schwellungen, dadurch mögliche Beeinträchtigung anderer Organe
	Splenomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominelle Schmerzen
	Mediastinaltumor	Atembeschwerden
Leber	Hepatomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominelle Schmerzen
Periphere Zirkulation	Leukozytose	-
Knochen und Gelenkbefall		Knochen- und Gelenkschmerzen
Zentralnervensystem	Neurologische Störungen	Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krämpfe, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühl, Beeinträchtigung des Sehvermögens
Quelle: DGHO 2017; Larson und Anastasi 2008		

Diagnostik und Überwachung des Therapieverlaufs

Bei der ALL-Erstdiagnose werden allgemeine Untersuchungen durchgeführt, mit denen die Diagnose bestätigt und auf extramedulläre Manifestationen und Komorbiditäten getestet wird. Spezielle zytologische und genetische Untersuchungen dienen der Feststellung des ALL-Subtyps und chromosomaler Aberrationen.

Die Nachweisgrenze leukämischer Blasten bei der mikroskopischen Untersuchung von Knochenmarkausstrichen liegt bei 1 % bis 5 %, d. h. bei einer Leukämiezelle unter 20 bis 100 normalen Zellen in Knochenmarkaspiraten (DGHO 2017).

Als Therapieansprechen gilt eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter 5 % im Knochenmark, ohne Nachweis von Blasten im peripheren Blut und ohne Nachweis einer extramedullären Erkrankung. Dies ist als komplette Remission (CR) definiert, sofern damit die Normalisierung des peripheren Blutbildes einhergeht (Thrombozyten > 100.000/ μ l, absolute Neutrophilenzahl (ANC) > 1.000/ μ l) (Bassan et al. 2009; DGHO 2017; NCCN 2016); wenn dabei nur eine partielle hämatologische Erholung eintritt (Thrombozyten > 50.000/ μ l, absolute

Neutrophilenzahl $> 500/\mu\text{l}$), spricht man von einer kompletten Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh) (Amgen 2014b, 2016).

Mittels molekularbiologischer und durchflusszytometrischer Methoden ist eine erheblich sensitivere Untersuchung des Therapieansprechens möglich, mit einer Nachweisgrenze von einer Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen oder darunter ($\leq 10^{-4}$) (Brüggemann et al. 2012; van der Velden et al. 2003). Bei Patienten in hämatologischer Komplettremission, bei denen mit diesen sensitiven Methoden dennoch leukämische Zellen nachgewiesen werden können, liegt eine sogenannte minimale Resterkrankung (MRD) vor. Dies wird auch als positiver MRD-Status bezeichnet. Die Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze eines Test-Assays mit einer Sensitivität von mindestens 10^{-4} ist definiert als negativer MRD-Status (molekulare Remission) (Brüggemann et al. 2010).

In Deutschland gehört die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge zum Versorgungsstandard (DGHO 2017). Die Überprüfung des MRD-Status erfolgt in Deutschland ausschließlich in Referenzlaboren nach Verfahren der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) und ist im Rahmen des Therapiealgorithmus zu bestimmten Zeitpunkten vorgesehen.

Wenn das Therapieziel einer CR nicht erreicht wird, wird dies als refraktäre ALL bezeichnet; tritt eine Wiedererkrankung nach erreichter CR auf, so liegt eine rezidierte ALL vor. Diese schwer zu behandelnde und schwer erkrankte Patientenpopulation (refraktär bzw. im Rezidiv) stellt die Zielpopulation von Blinatumomab dar.

Risikostratifikation, Besonderheiten und Prognose

Die B-Vorläufer ALL ist eine schwere maligne Erkrankung mit sehr hoher Mortalität. Im Zuge der Weiterentwicklung der ALL-Behandlungsprotokolle wurden Risikofaktoren identifiziert (vgl. Tabelle 3-C), die einen hohen prädiktiven Wert für den Behandlungserfolg bzw. Misserfolg haben und daher essentiell für die Therapieentscheidung sind (Appelbaum et al. 2007; Bassan und Hoelzer 2011; Kantarjian et al. 2010a; Kantarjian et al. 2010b). Wenn bei erwachsenen Patienten mit B-Vorläufer ALL mindestens ein Risikofaktor gemäß der Definition ungünstiger Prognosefaktoren vorliegt, werden sie als Hochrisiko-Patienten behandelt; ansonsten werden sie als Standardrisiko-Patienten eingestuft und entsprechend behandelt (DGHO 2017).

Tabelle 3-C: Risikofaktoren der B-Vorläufer ALL des Erwachsenen

Kategorie	Risikofaktor
Alter	> 35 Jahre
Subtyp	pro-B
Hohe Leukozytenzahl	> 30.000/ μ l
Späte komplette Remission (CR)	> 3 Wochen nach Therapiebeginn
Zytogenetische / molekulare Aberrationen	t(9;22) t(4;11) Komplex aberranter Karyotyp
Minimale Resterkrankung (MRD)	Hohes MRD-Niveau nach Frühkonsolidierung MRD-Anstieg unter Therapie
CR: Komplette Remission; MRD: Minimale Resterkrankung; t: Translokationen Quelle: Bassan et al. 2009; DGHO 2017; Hoelzer et al. 2016, adaptiert	

Ein Risikofaktor ist das Patientenalter: Mit zunehmendem Patientenalter steigt die Mortalität während einer Induktions-Chemotherapie, während Remissions-Raten und Überlebenszeiten sinken (Gökbuget et al. 2012; Gökbuget 2013, 2014; Rowe et al. 2005; Sive et al. 2012). Daher sind die Heilungsraten bei der ALL des Erwachsenen weitaus geringer als bei der pädiatrischen ALL.

Die MRD-Negativität nach Frühkonsolidierung ist der bedeutendste prädiktive Faktor für den Therapieerfolg (Bassan et al. 2009; Berry et al. 2017; Brüggemann et al. 2012). Das Nicht-Erreichen einer MRD-Negativität oder ein molekulares Rezidiv, also ein positiver MRD-Status nach initialer MRD-Negativität indizieren die Widerstandsfähigkeit der Erkrankung gegen eine Therapie. Ein molekulares Rezidiv ist in 90 % der Fälle mit einem nachfolgenden zytologischen Rezidiv assoziiert (DGHO 2017).

Die Bedeutung einer MRD-Negativität wird auch durch eine Phase II Studie mit Blinatumomab (BLAST-Studie) unterstrichen. In diese Studie konnten erwachsene Patienten mit B-Vorläufer ALL eingeschlossen werden, die nach Behandlung mit mindestens drei intensiven Chemotherapie-Blöcken (z. B. Induktion I und II und Konsolidierung I) zwar eine komplette Remission erzielt hatten, jedoch noch MRD-positiv (MRD-Status $\geq 10^{-3}$) waren. Nach einem Zyklus Blinatumomab erreichten 88 von insgesamt 116 Patienten (78 %) eine MRD-Negativität. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten betrug 40,4 Monate, im Vergleich zu nur 12,0 Monate bei den 24 Patienten, die kein MRD-Ansprechen erzielten (Gökbuget et al. 2014; Gökbuget et al. 2015).

Bei Erwachsenen können etwa 80 % der neu an ALL erkrankten Patienten in Remission gebracht werden; die Rate für das krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren liegt bei ca. 30 bis 40 % (Bassan und Hoelzer 2011; Fielding 2008). Kommt es allerdings zum Rezidiv oder Primärversagen der Therapie, haben die betroffenen Patienten, deren Vortherapie versagt hat, eine sehr schlechte Prognose. Patienten mit rezidivierter ALL haben unabhängig vom ALL-

Subtyp bei herkömmlicher Therapie eine Drei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 22 % bei frühem Rezidiv (Gökbuget et al. 2012).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, verbunden mit schnellem Krankheitsfortschreiten, schlechten Heilungsaussichten, einem raschen Verlust an Lebensqualität und kurzen Überlebenszeiten (Bassan und Hoelzer 2011; Faderl et al. 2010; Gökbuget et al. 2012; Oriol et al. 2010). Derzeit besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf in dieser schwer zu behandelnden Population.

Basis der Behandlung der ALL ist eine Chemotherapie, die sich aus einer Induktions- und einer Konsolidierungstherapie und ggf. aus einer Erhaltungstherapie zusammensetzt (Tabelle 3-D).

Tabelle 3-D: Therapieschema der ALL

Induktionstherapie	Postremissionstherapien	
	Konsolidierungstherapie	Erhaltungstherapie ^a
<ul style="list-style-type: none"> • Vincristin und Dexamethason mit Anthrazyklin-Derivat (Dauno- / Doxorubicin) Mit Zugabe von: • Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin und Methotrexat • Hyper-CVAD: Hyper-fraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason Abwechselnd mit: • Hochdosis-Methotrexat, Cytarabin und ggf. Rituximab (für CD20-positive Erkrankung) 	<ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat • Hochdosis-Cytarabin • Asparaginase • Reinduktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat • Vincristin / Prednison • 6-Mercaptopurin
<ul style="list-style-type: none"> • Allogene HSZT 		
<p>CD: Cluster of Differentiation; CVAD: Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation</p> <p>a: Für Patienten, die keine HSZT erhalten haben bzw. keine Verlaufsbeobachtung des MRD-Status durchgeführt wurde. Die Erhaltungstherapie wird für ca. 2 bis 3 Jahre durchgeführt.</p> <p>Aufgrund der hohen Varianz der möglichen Therapieregime sind die aufgeführten Therapien für die Behandlung der ALL nicht vollumfänglich aufgeführt.</p> <p>Quelle: DGHO 2017; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2016, adaptiert</p>		

Die Therapie ist dabei abhängig vom Risikoprofil (Hochrisiko oder Standardrisiko) des Patienten. Ziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer CR. Eine CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung (Bassan et al. 2009; DGHO 2017); wird diese nicht erreicht, besteht eine sehr schlechte Prognose (Gökbuget et al. 2012; Raff et al. 2007). Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der CR. Während der Konsolidierungstherapie werden verschiedene Chemotherapeutika im Wechsel über mehrere Therapiezyklen angewendet. Im Rahmen der sich daran anschließenden Erhaltungstherapie werden weitere Chemotherapeutika über einen Zeitraum von zwei bis drei Jahren verabreicht (DGHO 2017; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2016). Ebenfalls unter dem Begriff Konsolidierungstherapie wird die – bei Verfügbarkeit eines Knochenmark-Fremdspenders – alternativ zur oben beschriebenen Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie durchgeführte allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) subsummiert. Diese wird insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risikostatus oder MRD nach Konsolidierung I sowie bei r/r Patienten eingesetzt. Voraussetzungen einer alloHSZT sind ein geeignetes biologisches Alter, die Verfügbarkeit eines Knochenmarkspenders sowie das Erreichen einer CR, d. h. der Vernichtung eines Großteils der Leukämiezellen, durch die vorherige Chemotherapie.

Bei frührezidivierten und refraktären Patienten haben die zuvor verabreichten Therapien komplett versagt. Bisher konnten diese Patienten eine Remission nur mit hochtoxischen

Chemotherapie-Regimen oder im Rahmen von klinischen Studien erzielen. Auch bei älteren Patienten oder bei Patienten mit signifikanten Begleiterkrankungen kommt in der Rezidivsituation, nachdem diese Patienten bereits zuvor zahlreiche Chemotherapeutika erhalten haben, häufig nur eine altersadaptierte bzw. mäßig intensive Chemotherapie in Frage, was den Therapieerfolg und damit das Überleben weiter reduziert (Gökbuget 2011a, 2013). Das therapeutische Hauptziel bei r/r Patienten ist das Erreichen einer kompletten, möglichst auch molekularen Remission (CR mit MRD-Negativität) sowie gegebenenfalls eine anschließende alloHSZT. Derzeit gibt es kein einheitliches Therapieregime für r/r Patienten (DGHO 2017). Alle bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten erzielen nur geringe CR-Raten und damit in der Regel ein sehr kurzes Überleben (Forman und Rowe 2013; O'Brien et al. 2008). Die Therapie der Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL wird u. a. durch die Vortherapie, die Dauer der ersten Remission, Risikofaktoren (u. a. MRD-Status, siehe Tabelle 3-D) und die Spenderverfügbarkeit beeinflusst. Bei Frührezidiven sollte ein Subgruppen-adaptiertes Vorgehen unter Einschluss von Studien mit neuen Substanzen verfolgt werden, bei Spätrezidiven als erste Therapieoption eine Wiederholung der initial wirksamen Induktionstherapie. Bei Patienten mit einem molekularen Rezidiv ist ebenfalls eine Salvage-Therapie und eine Stammzelltransplantation indiziert (DGHO 2017; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2016).

Um eine alloHSZT durchführen zu können, wird der Patient zunächst mithilfe einer sehr hoch dosierten Chemotherapie behandelt, im Allgemeinen mit einer Ganzkörperbestrahlung kombiniert, so dass sein gesamtes Knochenmark und im Idealfall auch alle Leukämiezellen zerstört werden. Eine Voraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT ist daher ein vertretbares biologisches Alter, welches den Einsatz dieser maximalen, myeloablativen Chemotherapie und anschließenden HSZT trotz des Risikos, an den Nebenwirkungen dieser aggressiven Therapie zu versterben, rechtfertigt. Eine weitere Voraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT ist eine stabile CR.

Insgesamt ergeben sich für Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL folgende Therapieoptionen (DGHO 2017; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2016):

- Salvage-Therapie (Chemotherapie), ggf. gefolgt von einer alloHSZT
- Palliative (Chemo-)Therapiekonzepte
- Teilnahme in klinischen Studien
- Therapie mit Blinatumomab

Unter den vor Markteinführung von Blinatumomab geläufigen chemotherapeutischen Behandlungsregimen für die r/r ALL treten jedoch häufig schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, die mit einer Mortalitätsrate von bis zu 27 % einhergehen können. Häufigste Todesursache ist dabei eine Infektion (Hummel et al. 2016). Bei Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verlängert deren aufwändige diagnostische und therapeutische Betreuung auch die Hospitalisierungszeiten (Piccaluga und Giebel 2011). Diese lange Hospitalisierungsdauer bei bisherigen Salvage-Therapien (Kreuzer et al. 2015), einhergehend mit massiver Toxizität, nimmt zudem Einfluss auf das Wohl der Patienten. Untersuchungen zeigen, dass das Wohlbefinden von Patienten, die ambulant in ihrer gewohnten

Umgebung behandelt werden können, höher ist als bei Patienten, die stationär behandelt werden (Sung et al. 2011).

Für diese schwer erkrankten Patienten hat sich in klinischen Studien durch die Behandlung mit Blinatumomab und damit einhergehender Verlängerung des Überlebens ein deutlicher Vorteil gezeigt.

Blinatumomab hat in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und der Europäischen Union (EU) den Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease Designation) für die Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL erhalten (EU Kommission 2009; FDA 2014). Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation wurde Blinatumomab in den USA der Status „Breakthrough Therapy“ zuerkannt und durchlief damit ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (Amgen 2014c, 2014d; Sanford 2015).

Blinatumomab ist ein wichtiger Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL, die bisher schwer zu behandeln waren und nur eine geringe Chance auf eine CR und damit eine potenzielle Heilung hatten. Mit Blinatumomab können diese Patienten häufiger als bisher eine CR erreichen und dadurch die Chance auf eine Überlebensverlängerung oder sogar Heilung erhalten (Stein et al. 2014).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die ALL ist eine der häufigsten neoplastischen Erkrankungen bei Kindern, aber eine sehr seltene maligne Erkrankung bei Erwachsenen (DGHO 2017; Gökbüget 2011b; Hoelzer et al. 2016; NCI 2015; RKI 2015). Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1 / 100.000 pro Jahr (DGHO 2017; RKI 2015). Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter fünf Jahren (5,3 / 100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich mit Zunahme des Alters ab. Bei über 50-jährigen Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3 / 100.000). Das männliche Geschlecht prädominiert leicht (DGHO 2017).

Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) ist der größte Teil der Fälle von ALL des Erwachsenen (76 %) Leukämien der lymphatischen B-Zellreihe (B-ALL); ca. 24 % der ALL des Erwachsenen entstammen der

T-Zellreihe (DGHO 2017). Die B-ALL wird je nach Differenzierungsgrad als B-Vorläufer ALL oder als reifzellige B-ALL klassifiziert. Die B-Vorläufer ALL weist eine Inzidenz von ca. 72 % aller ALL-Fälle auf und wird unterteilt in die pro-B-ALL (Inzidenz ca. 11 %), die common B-ALL (Inzidenz ca. 49 %) und die prä-B-ALL (Inzidenz ca. 12 %) (DGHO 2017). Innerhalb der B-Vorläufer ALL ist die häufigste wiederkehrende Aberration das Philadelphia-Chromosom (Ph) bzw. das korrespondierende Fusionstranskript BCR-ABL, mit einer Inzidenz von 30 bis 40 % (DGHO 2017). 60 bis 70 % der B-Vorläufer ALL sind somit im Umkehrschluss Philadelphia-Chromosom negativ (Ph⁻), bzw. 28,8 bis 43,2 % aller ALL-Fälle (DGHO 2017; Gökbuget 2016).

Aufgrund hoher Mortalitätsraten und einem rapiden Krankheitsverlauf bei Patienten mit einer Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL entspricht die Prävalenz der Inzidenz. Dies wird durch eine retrospektive Kohortenstudie bestätigt, welche bei Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL eine mediane Gesamtüberlebensdauer von 3,3 Monaten zeigt, d. h. die Mehrzahl der jährlich neuerkrankten Patienten erreichte mit den bisher verfügbaren Therapien keine Langzeitremission und damit auch nicht das nächste Lebensjahr (Amgen 2014a).

Angesichts der eingeschränkten Verfügbarkeit von Registerdaten bzw. Annahmen für die deutsche Bevölkerung beim Krankheitsbild der Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL wurden für die Ermittlung der Inzidenz Daten aus der DGHO-Leitlinie, dem Robert Koch-Institut (RKI) und dem GMALL-Register herangezogen (DGHO 2017; GMALL 2017; Gökbuget 2016; RKI 2015; ZfKD 2017). Die Inzidenzzahlen wurden anhand der verfügbaren internationalen Publikationen überprüft und bei Abweichungen zu den deutschen Quellen mit Spannen dargestellt. Die herangezogene Systematik zur Berechnung der Inzidenz der Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL orientiert sich an dem bereits im Rahmen der ersten Bewertung von Blinatumomab bestätigten Vorgehen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG 2016). Aufgrund der Seltenheit der betrachteten Erkrankung und den damit verbundenen Schwankungen und Unsicherheiten in Bezug auf die Epidemiologie der ALL und der hier betrachteten Patientengruppe werden im Folgenden die Inzidenzzahlen für die fünf aktuellsten verfügbaren Kalenderjahre 2009 bis einschließlich 2013 dargestellt. Diese Auswertung basiert auf den Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zur ALL (ICD-10 Kode C91.0).

Tabelle 3-E: Inzidenz der ALL Erwachsener in Deutschland

	Inzidenz in Datenjahr				
	2009	2010	2011	2012	2013
ALL, \geq 15 Jahre (Obergrenze) ^a	575^d	532	541	505	542
Anteil der 15- bis 17-Jährigen in Deutschland ^b	3,01 %	2,94 %	2,93 %	2,99 %	3,02 %
ALL, \geq 18 Jahre (Untergrenze) ^c	558	516	525	490^d	526

ALL: Akute lymphatische Leukämie
 Quellen: a: Datenabfrage der Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten für die Indikation ALL (ICD-10 Kode C91.0) (ZfKD 2017); b: Der Anteil der 15- bis 17-Jährigen in der Bundesrepublik Deutschland nach Kalenderjahren (Destatis 2015); c: Berechnung der ALL Inzidenzzahlen in der Altersgruppe \geq 18 Jahre durch Abzug des ermittelten Anteils der 15- bis 17-Jährigen; d: Für die Definition der anschließend verwendeten Obergrenze wird der größte Wert der Patientengruppe \geq 15 Jahre, für die Untergrenze der kleinste Wert der Patientengruppe \geq 18 Jahre herangezogen (s. Markierung).

Für die weitere Differenzierung der ALL-Population werden unterschiedliche Literaturquellen herangezogen. Die Kalkulation der Patientenzahlen basiert auf der in Tabelle 3-E hergeleiteten Spanne der Inzidenzzahlen, basierend auf den Fallzahlen des ZfKD.

Tabelle 3-F: Inzidenz der Ph⁻ B-Vorläufer ALL Erwachsener in Deutschland

	Maximale Inzidenz		Inzidenz (Spanne)	
	n	%	n	%
ALL, Datenjahre 2009 bis 2013, \geq 15 Jahre bis \geq 18 Jahre	575	100	490 bis 575	97 bis 100 ^{a,b}
B-Linien ALL	443	77	368 bis 443	75 ^{a,d} bis 77 ^{c,d,e}
Philadelphia-Chromosom negativ (Ph ⁻)	368	83	221 bis 368	60 bis 83 ^{c,f,g,h,n}
Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL	188	51	66 bis 188	30 bis 51 ^{i,j,k,l,m}

ALL: Akute lymphatische Leukämie; n: Anzahl; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert oder refraktär
 Quelle: a: Im Jahr 2009 sind 575 Männer und Frauen (ab 15 Jahre) an einer ALL neu erkrankt, im Jahr 2012 waren es 505 (ZfKD 2017); b: Der Anteil der 15- bis 17-Jährigen betrug dabei im Jahr 2013 3,02 % (16 Patienten) (Destatis 2015); c: (DGHO 2017); d: (GMALL 2017); e: (GFCH 1996); f: (Gökbuget et al. 2012); g: (Moorman et al. 2007); h: (Gökbuget 2016); i: (Fielding et al. 2007; Fielding et al. 2014); j: (Raff et al. 2007); k: (Brüggemann et al. 2006); l: (Bassan und Hoelzer 2011); m: (Gökbuget und Hoelzer 2008); n: (Kaplan et al. 2015)

Die herangezogenen Quellen zur Berechnung der Inzidenz sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar bzw. bilden diesen ab.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Für die ALL ist keine wesentliche Änderung der Inzidenz in den nächsten fünf Jahren zu erwarten. Diese Annahme basiert auf der Auswertung der Fallzahlen des ZfKD zur ALL zwischen den Jahren 2000 und 2013 für über 15-Jährige (ZfKD 2017) und kann auf die Ph^r/r/B-Vorläufer ALL übertragen werden. Die mittlere jährliche Rate der ALL-Erkrankungen von 2000 bis 2013 (Altersgruppe 15 bis 85+) betrug 535, wobei stets mehr Männer erkrankten (ZfKD 2017). Der Anteil der 15- bis unter 18-Jährigen betrug in 2013 laut Angaben des Statistischen Bundesamtes (Destatis) 3,02 % (Destatis 2015).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Blinatumomab	66 bis 188	57 bis 162
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle

Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tabelle 3-G: Inzidenz der Ph⁻ B-Vorläufer ALL Erwachsener in Deutschland (GKV-Patienten)

	Maximale Inzidenz		Inzidenz (Spanne)	
	n	%	n	%
ALL, Datenjahre 2009 bis 2013, ≥ 15 Jahre bis ≥ 18 Jahre	575	100	490 bis 575	97 bis 100 ^{a,b}
B-Linien ALL	443	77	368 bis 443	75 ^{a,d} bis 77 ^{c,d,e}
Philadelphia-Chromosom negativ (Ph ⁻)	367	83	221 bis 368	60 bis 83 ^{c,f,g,h,n}
Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL	188	51	66 bis 188	30 bis 51 ^{i,j,k,l,m}
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	162	86,1	57 bis 162^o	86,1
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung ; n: Anzahl; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert oder refraktär</p> <p>Quellen: a: Im Jahr 2009 sind 575 Männer und Frauen (ab 15 Jahre) an einer ALL neu erkrankt, im Jahr 2012 waren 505 (ZfKD 2017); b: Der Anteil der 15- bis 17-Jährigen beträgt dabei im Jahr 2013 3,02 % (16 Patienten) (Destatis 2015); c: (DGHO 2017); d: (GMALL 2017); e: (GFCH 1996); f: (Gökbuget et al. 2012); g: (Moorman et al. 2007); h: (Gökbuget 2016); i: (Fielding et al. 2007; Fielding et al. 2014); j: (Raff et al. 2007); k: (Brüggemann et al. 2006); l: (Bassan und Hoelzer 2011); m: (Gökbuget und Hoelzer 2008); n: (Kaplan et al. 2015); o: Diese berechnete Spanne ist konsistent zu den festgelegten Patientenzahlen des G-BA Beschlusses für Blinatumomab vom 02. Juni 2016 mit ca. 60 bis 170 Patienten (G-BA 2016) unter Berücksichtigung der jährlichen Schwankung der Anzahl an ALL neu erkrankten Patienten laut Krebsregister.</p>				

Der Anteil der GKV-Versicherten betrug im Jahr 2015 86,1 % (vgl. Tabelle 3-G); dies entspricht 70,73 Millionen GKV-Versicherten (BMG 2016) bei 82,18 Millionen Einwohnern (Destatis 2015).

Unter dieser Berechnungsgrundlage erkranken in Deutschland jährlich ca. 66 bis 188 Patienten an einer Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL, respektive 57 bis 162 Patienten innerhalb des GKV-Systems. Diese berechnete Spanne ist konsistent zu den festgelegten Patientenzahlen des G-BA-Beschlusses für Blinatumomab vom 02. Juni 2016 mit ca. 60 bis 170 Patienten (G-BA 2016) unter Berücksichtigung der jährlichen Schwankung der Anzahl an ALL neu erkrankten Patienten laut Krebsregister.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	Beträchtlich	57 bis 162
ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Aufgrund des Mangels an öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten und der genannten Unsicherheiten wurden neben Registerdaten öffentlich verfügbare Literaturquellen herangezogen (vgl. Abschnitt 3.2.3). Diese berechnete Spanne ist konsistent zu den festgelegten Patientenzahlen des G-BA Beschlusses für Blinatumomab vom 02. Juni 2016 mit ca. 60 bis 170 Patienten (G-BA 2016) unter Berücksichtigung der jährlichen Schwankung der Anzahl an ALL neu erkrankten Patienten laut Krebsregister. Das Ausmaß des in Modul 4 dargelegten Zusatznutzens ist für die gesamte GKV-Zielpopulation gültig.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Um Informationen für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 zu erhalten, wurden verschiedene Recherchen durchgeführt. Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) wurde am 27.03.2017 bei der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der onkopedia Internetseite (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>) mit dem Suchbegriff „Akute Lymphatische Leukämie / ALL“ nach einer Leitlinie im Indikationsgebiet gesucht. Ergebnis dieser Recherche war ein relevanter Treffer (DGHO 2017). Im Literaturverzeichnis dieser Leitlinie wurden weitere relevante Quellen (Primärliteratur) identifiziert.

Für die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz wurden auf der Homepage des RKI (http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html) und der GMALL (<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/home/>) nach relevanten Daten gesucht. Außerdem wurde eine Handrecherche in Google mit den Suchbegriffen „Epidemiologie Akute Lymphatische Leukämie / ALL“ und englischen Äquivalenten zur Identifikation weiterer Quellen durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen 2014a. *Studienbericht Studie MT103-310: An Analysis of Historical Data on Hematological Remission Rates and Survival among Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on file.*
2. Amgen 2014b. *Studienbericht Studie MT103-211: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Bi-specific T cell Engager (BiTE[®]) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on file.*
3. Amgen 2014c. *Pressemitteilung: Amgen's BiTE[®] Immunotherapy Blinatumomab Receives FDA Priority Review Designation In Acute Lymphoblastic Leukemia: Additional Global*

Regulatory Filings Reinforce Commitment to Addressing Significant Unmet Needs for Patients With This Aggressive Cancer With Limited Treatment Options.

4. Amgen 2014d. *Pressemitteilung: FDA Approves BLINCYTO™ (Blinatumomab) Immunotherapy for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: BLINCYTO is the First-and-Only Bispecific CD19-Directed CD3 T-Cell Engager (BiTE®) Immunotherapy to be Approved by the FDA.*
5. Amgen 2016. *Studienbericht Studie 00103311 (TOWER): A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). Data on file.*
6. Appelbaum F. R., Rosenblum D., Arceci R. J. et al. 2007. *End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia.* Blood 109 (5), S. 1810–1816.
7. Bassan R. und Hoelzer D. 2011. *Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia.* Journal of Clinical Oncology 29 (5), S. 532–543.
8. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. et al. 2009. *Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL).* Blood 113 (18), S. 4153–4162.
9. Berry D. A., Zhou S., Higley H. et al. 2017. *Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis.* JAMA oncology ePub, S. e170580.
10. Brüggemann M., Raff T., Flohr T. et al. 2006. *Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia.* Blood 107 (3), S. 1116–1123.
11. Brüggemann M., Raff T. und Kneba M. 2012. *Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?* Blood 120 (23), S. 4470–4481.
12. Brüggemann M., Schrauder A., Raff T. et al. 2010. *Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008.* Leukemia 24 (3), S. 521–535.
13. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2016. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln: Stand Juni 2016.* Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf, abgerufen am: 03.05.2017.
14. Campo E., Swerdlow S. H., Harris N. L. et al. 2011. *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications.* Blood 117 (19), S. 5019–5032.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2017. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März*

2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 03.05.2017.
16. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015. *GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerung (Zensus): Deutschland 2011*. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=F764552CA81542082D53137D7BFEA1B2.tomcat_GO_2_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1444825240393&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 03.05.2017.
 17. Europäische Kommission (EU Kommission) 2009. *Entscheidung der Kommission vom 24.7.2009 über die Ausweisung des Arzneimittels "Blinatumomab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates Nummer EU/3/09/650. Data on file.*
 18. Faderl S., Kantarjian H. M., Thomas D. A. et al. 2000. *Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia*. *Leukemia & Lymphoma* 36 (3-4), S. 263–273.
 19. Faderl S., O'Brien S. M., Pui C.-H. et al. 2010. *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Concepts and Strategies*. *Cancer* 116 (5), S. 1165–1176.
 20. Fielding A. K. 2008. *The treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia*. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2008 (1), S. 381–389.
 21. Fielding A. K., Richards S. M., Chopra R. et al. 2007. *Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study*. *Blood* 109 (3), S. 944–950.
 22. Fielding A. K., Rowe J. M., Buck G. et al. 2014. *UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 123 (6), S. 843–850.
 23. Food and Drug Administration (FDA) 2014. *Orphan Drug Approval for Blinatumomab*. Verfügbar unter: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=255707>, abgerufen am: 03.05.2017.
 24. Forman S. J. und Rowe J. M. 2013. *The myth of the second remission of acute leukemia in the adult*. *Blood* 121 (7), S. 1077–1082.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2605/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_BAnz.pdf, abgerufen am: 03.05.2017.
 26. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL): Kompetenznetz Leukämie*. Verfügbar unter:

http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html, abgerufen am: 03.05.2017.

27. Gökbuget N. 2011a. *Acute lymphoblastic leukemia in older patients*, in: European Hematology Association (EHA) (Hrsg.), *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*, vol. 5. EHA Executive Office, The Hague, The Netherlands, S. 20–26.
28. Gökbuget N. 2011b. *Stem cell transplantation*, in: Gökbuget N. (Hrsg.), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 101–116.
29. Gökbuget N. 2013. *How I treat older patients with ALL*. *Blood* 122 (8), S. 1366–1375.
30. Gökbuget N. 2014. *GMALL-Patientenregister - Vertraulicher individueller Expertenbericht 2013. Data on file*.
31. Gökbuget N. 2016. *GMALL-Patientenregister -Jahresbericht 2015-2016 (Vertraulich). Data on file*.
32. Gökbuget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. 2014. *BLAST: A Confirmatory, Single-Arm, Phase 2 Study of Blinatumomab, a Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Antibody Construct, in Patients with Minimal Residual Disease B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Abstract 379: 56th ASH Annual Meeting and Exposition*. *Blood* 124 (21), S. 379.
33. Gökbuget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. 2015. *Long-Term Outcomes after Blinatumomab Treatment: Follow-up of a Phase 2 Study in Patients (Pts) with Minimal Residual Disease (MRD) Positive B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. *Blood* 126 (23), S. 680.
34. Gökbuget N. und Hoelzer D. 2008. *HSCT for acute lymphoblastic leukaemia in adults: Chapter 21*, in: European School of Hematology (ESH) und European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Hrsg.), *The EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (2008). 5th Edition*. forum service editore, Genoa, Italy, S. 372–379.
35. Gökbuget N., Stanze D., Beck J. et al. 2012. *Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation*. *Blood* 120 (10), S. 2032–2041.
36. Group Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH) 1996. *Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Français de Cytogénétique Hématologique. [published erratum appears in Blood 1996 Oct 1;88(7):2818]*. *Blood* 87 (8), S. 3135–3142.
37. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H. et al. 2016. *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 27 (Supp.5), S. v69-82.

38. Hummel H.-D., Topp M. S., Chang E. T. et al. 2016. *Adverse events in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL): a literature review of recent clinical trials*. *Leukemia* 4 (1), S. 208–233.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Blinatumomab - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 366 (Auftrag: G15-15)*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/G15-15_Blinatumomab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf, abgerufen am: 13.02.2017.
40. Kantarjian H. M., Thomas D. A., Ravandi F. et al. 2010a. *Defining the Course and Prognosis of Adults With Acute Lymphocytic Leukemia in First Salvage After Induction Failure or Short First Remission Duration*. *Cancer* 116 (24), S. 5568–5574.
41. Kantarjian H. M., Thomas D. A., Ravandi F. et al. 2010b. *Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia in second or subsequent complete remission*. *Leukemia & Lymphoma* 51 (3), S. 475–480.
42. Kaplan J. B., Grischenko M. und Giles F. J. 2015. *Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukemia*. *Investigational New Drugs* 33 (6), S. 1271–1279.
43. Kreuzer K.-A., Stuhlmann R., Lebioda A. et al. 2015. *Hospitalisations Among Adult Patients with Ph-Negative B-Precursor Relapsed or Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukaemia (All) Receiving Chemotherapy in Germany: A Retrospective Chart Review*. *Value in Health* 18 (7), S. A443.
44. Larson R. A. und Anastasi J. 2008. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification. Part II - Chapter 7*, in: Faderl S. H. et al. (Hrsg.), *Hematologic Malignancies: Acute Leukemias*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 109–118.
45. Moorman A. V., Harrison C. J., Buck G. et al. 2007. *Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial*. *Blood* 109 (8), S. 3189–3197.
46. Mullighan C. G. 2012a. *Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. *The Journal of Clinical Investigation* 122 (10), S. 3407–3415.
47. Mullighan C. G. 2012b. *The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia*. *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program 2012 (1), S. 389–396.
48. National Cancer Institute (NCI) 2015. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER): Age-Adjusted SEER Incidence Rates and 95% Confidence Intervals Acute Lymphocytic Leukemia*. Verfügbar unter: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html>, abgerufen am: 10.02.2017.
49. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf, abgerufen am: 11.04.2017.

50. O'Brien S. M., Thomas D. A., Ravandi F. et al. 2008. *Outcome of Adults with Acute Lymphocytic Leukemia After Second Salvage Therapy*. *Cancer* 113 (11), S. 3186–3191.
51. Oriol A., Vives S., Hernández-Rivas J.-M. et al. 2010. *Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group*. *Haematologica* 95 (4), S. 589–596.
52. Ottmann O. G. und Pfeifer H. 2009. *Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL)*. *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program 2009 (1), S. 371–381.
53. Piccaluga P.-P. und Giebel S. 2011. *Supportive Care*, in: Gökbuget N. (Hrsg.), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 54–63.
54. Raff T., Gökbuget N., Lüschen S. et al. 2007. *Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials*. *Blood* 109 (3), S. 910–915.
55. Robert Koch-Institut (RKI) 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012: 10. Ausgabe, 2015*. Verfügbar unter:
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=2EC1E8043804C03792AA5343BA49A0A9.2_cid390?__blob=publicationFile, abgerufen am: 10.02.2017.
56. Rowe J. M., Buck G., Burnett A. K. et al. 2005. *Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993*. *Blood* 106 (12), S. 3760–3767.
57. Sanford M. 2015. *Blinatumomab: First Global Approval*. *Drugs* 75 (3), S. 321–327.
58. Sive J. I., Buck G., Fielding A. K. et al. 2012. *Outcomes In Older Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results From the International MRC UKALL XII/ECOG2993 Trial*. *British Journal of Haematology* 157 (4), S. 463–471.
59. Stein A. S., Topp M. S., Gökbuget N. et al. 2014. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Following Anti-CD19 BiTE® Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Poster*. *Data on file*.
60. Sung L., Yanofsky R., Klaassen R. J. et al. 2011. *Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia*. *International Journal of Cancer* 128 (5), S. 1213–1220.
61. Turner J. J., Morton L. M., Linet M. S. et al. 2010. *InterLymph hierarchical classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research based on the WHO classification (2008): update and future directions*. *Blood* 116 (20), S. e90.
62. van der Velden V. H. J., Hochhaus A., Cazzaniga G. et al. 2003. *Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects*. *Leukemia* 17 (6), S. 1013–1034.

63. Vardiman J. W., Thiele J., Arber D. A. et al. 2009. *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. Blood 114 (5), S. 937–951.
64. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2017. *Datenabfrage Inzidenz ALL C91.0 2011. Data on file*.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung

grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	In Zyklen	1,54 Zyklen ^a	28 Tage pro Zyklus
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen BLINCYTO[®] erhalten. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO[®] als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2016a). Entsprechend einer Amgen-internen Berechnung ergibt sich im Kalenderjahr 2016 eine mittlere Anzahl von 1,54 Zyklen je Patient. Diese Berechnung bildet sowohl den stationären als auch ambulanten Einsatz von BLINCYTO[®] ab. Basierend auf dieser Berechnung stellt die Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar (Amgen 2017).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-3 für Blinatumomab basieren auf der aktuellen Fachinformation (Amgen 2016a) sowie Daten aus der Versorgungsrealität aus dem Kalenderjahr 2016 (Amgen 2017).

Ein Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion (mittels Infusionspumpe) mit kontinuierlicher Flussrate, gefolgt von einem behandlungsfreien Intervall von 14 Tagen. Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu zwei Zyklen BLINCYTO[®] erhalten. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh) nach zwei Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu drei weitere Zyklen BLINCYTO[®] als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2016a). Die bisherigen Erfahrungen mit Blinatumomab bei der Behandlung von Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL verdeutlichen, dass die Einleitung einer Konsolidierungstherapie die Ausnahme

ist und nur sehr wenige Patienten eine Behandlung mit Blinatumomab über zwei Zyklen hinaus erhalten (Amgen 2017).

Die Behandlungsdauer mit Blinatumomab im klinischen Kontext

Aussagen über die Anzahl der Therapiezyklen mit Blinatumomab lassen sich u. a. aus der Zulassungsstudie MT103-211 sowie der in diesem Dossier dargestellten Phase III Studie 00103311 (TOWER) ableiten. Beide Studien liefern Anhaltspunkte zur mittleren bzw. medianen Anzahl der begonnen und abgeschlossenen Therapiezyklen mit Blinatumomab. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei klinischen Studien mit randomisiertem Design, die sowohl in der klinischen Forschung für den Beleg von Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen Therapie (Kabisch et al. 2011; Stang 2011) als auch bei der Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Augustin 2015; G-BA 2017; IQWiG 2016) als Goldstandard gelten, aufgrund des eher experimentellen Charakters und der standardisierten und kontrollierten Studienbedingungen mit einer Überschätzung des Therapieeinsatzes gegenüber dem Versorgungsalltag zu rechnen ist.

Tabelle 3-H: Therapiezyklen mit Blinatumomab in relevanten klinischen Studien

Studie	N	Anzahl angefangener / abgeschlossener Behandlungszyklen mit Blinatumomab			
		Median		Mittelwert (SD)	
		(Zyklen)	(Tage) ^a	(Zyklen)	(Tage) ^a
MT103-211 (Zulassungsstudie)	189	2,0 / 1,0	42,2	1,9 (1,2) / 1,4 (1,4)	48,1 (36,1)
00103311 (TOWER)	267	2,0 / 2,0	54,1	2,5 (1,9) / 2,0 (2,1)	64,2 (56,2)

a: Basierend auf dem kumulierten Gesamtverbrauch (in µg) der Patienten, die in der Zulassungsstudie und der Studie 00103344 (TOWER) eingeschlossenen waren.
N: Anzahl der Patienten im FAS; SD: Standardabweichung
Quelle: Amgen 2014, 2016b; Kantarjian et al. 2017; Topp et al. 2015

Tabelle 3-H verdeutlicht, dass im Rahmen der relevanten klinischen Studien der Einsatz von Blinatumomab über die ersten beiden Zyklen hinaus eine Ausnahme darstellt. Demnach lag die mediane Anzahl der eingeleiteten Behandlungszyklen mit Blinatumomab sowohl in der Zulassungsstudie MT103-211 als auch in der Studie 00103311 (TOWER) bei 2,0.

Die Behandlungsdauer mit Blinatumomab im Kontext der Versorgungsrealität

Mit der Zulassung von Blinatumomab zur Behandlung von Patienten mit Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL steht dieser schwer behandelbaren Patientengruppe mit schlechten Heilungsaussichten

und einer äußerst kurzen Überlebensprognose seit dem 15.12.2015 erstmalig eine innovative Therapieoption zur Verfügung. Diese Therapie adressiert den hohen therapeutischen Bedarf in diesem speziellen Indikationsgebiet. Unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität seit der Markteinführung von BLINCYTO® in Deutschland ermöglichen Amgen-interne Untersuchungen unter Zuhilfenahme externer Datenquellen die Bestimmung der Behandlungsdauer auf der Basis von realen Versorgungsdaten.

Um eine valide Aussage zur mittleren Anzahl eingeleiteter Behandlungszyklen mit Blinatumomab im Versorgungsalltag zu treffen, wurden Amgen-interne Informationen zu folgenden Parametern für das Kalenderjahr 2016 ausgewertet:

- **Patientenzahl:** Schätzung der Gesamtzahl, der im Kalenderjahr 2016 mit Blinatumomab behandelten Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL (basierend auf einer Amgen-internen Erhebung der behandelnden Zentren (Amgen 2017))
- **Gesamtmenge Durchstechflaschen (DSF):** Gesamtsumme der im Kalenderjahr 2016 abgesetzten Packungen (DSF) von Blinatumomab in den Bereichen stationärer Sektor, ambulanter Sektor, Großhandel (basierend auf Amgen-internen Marktzahlen (Amgen 2017), erhoben durch QuintilesIMS).

Alle in der Folge dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausnahmslos auf das Kalenderjahr 2016.

Entsprechend der Ergebnisse der Amgen-internen Berechnung ergibt sich im Kalenderjahr 2016 eine mittlere Anzahl von **1,54 Zyklen** je Patient. Diese auf aktuellen Versorgungszahlen basierenden Kalkulationen bestätigen, dass die Konsolidierungstherapie in der Realität eine zu vernachlässigende Rolle spielt. Es zeigt sich im Versorgungsalltag, dass sich die mittlere Behandlungsdauer bei einer Therapie mit Blinatumomab zwischen ein bis zwei Zyklen einpendelt. Für die anschließende Kalkulation der Jahrestherapiekosten (JTK) von Blinatumomab wird die mittlere Anzahl von 1,54 Zyklen je Patient als Basis verwendet. Da diese sowohl den stationären als auch den ambulanten Einsatz abbildet, ist von einer Überschätzung der relevanten Kosten auszugehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia- Chromosom negativer, rezidivierender oder re- fraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	In Zyklen	43 ^b (1,54 Zyklen ^a)
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen BLINCYTO[®] erhalten. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO[®] als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2016a). Entsprechend einer Amgen-internen Berechnung ergibt sich im Kalenderjahr 2016 eine mittlere Anzahl von 1,54 Zyklen je Patient. Diese Berechnung bildet sowohl den stationären als auch ambulanten Einsatz von BLINCYTO[®] ab. Basierend auf dieser Berechnung stellt die Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar (Amgen 2017).</p> <p>b: Diese Angabe basiert auf Amgen-internen Daten aus der Versorgungsrealität und bildet sowohl den stationären als auch ambulanten Einsatz ab. Die ermittelten Behandlungstage beruhen dabei auf den Angaben der Fachinformation, wonach im ersten Behandlungszyklus 28 Behandlungstage berechnet werden. Nachfolgende 0,54 Behandlungszyklen entsprechen 15 Behandlungstagen. In Summe ergeben sich somit 43 Behandlungstage.</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie</p>			

Die mittlere Anzahl von 1,54 Behandlungszyklen mit Blinatumomab entspricht einer Gesamtmenge von 39 DSF, die für die Therapie im ambulanten und stationären Versorgungsbereich zum Einsatz kommen. Dies entspricht einer Behandlungslänge von 43 Tagen (exklusive des behandlungsfreien Intervalls von 14 Tagen). Dabei ist zu berücksichtigen, dass nach Dosierempfehlung der Fachinformation für die ersten sieben Tage des ersten Behandlungszyklus eine Anfangsdosierung von 9 µg/Tag, entsprechend drei DSF, zum Einsatz kommt (G-BA 2016a). Für die restlichen 21 Behandlungstage in Zyklus 1 erhält der Patient die Zieldosis von 28 µg/Tag, entsprechend 21 DSF (Summe Zyklus 1: 28 Tage mit 24 DSF). Für die anschließende Behandlungszeit von 0,54 Zyklen ergeben sich entsprechend der empfohlenen Dosierung von 28 µg/Tag im zweiten Zyklus 15 weitere Behandlungstage, respektive 15 DSF.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	43 ^b (1,54 Zyklen ^a)	0,43 Durchstechflaschen (DSF) pro Tag für die Behandlungstage 1 bis 7; 1 DSF pro Tag für die Behandlungstage 8 bis 43 ^c	39 DSF ^d
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-

a: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen BLINCYTO[®] erhalten. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO[®] als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2016a). Entsprechend einer Amgen-internen Berechnung ergibt sich im Kalenderjahr 2016 eine mittlere Anzahl von 1,54 Zyklen je Patient. Diese Berechnung bildet sowohl den stationären als auch ambulanten Einsatz von BLINCYTO[®] ab. Basierend auf dieser Berechnung stellt die Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar (Amgen 2017).

b: Diese Angabe basiert auf Amgen-internen Daten aus der Versorgungsrealität und bildet sowohl den stationären als auch ambulanten Einsatz ab. Die ermittelten Behandlungstage beruhen dabei auf den Angaben der Fachinformation, wonach im ersten Behandlungszyklus 28 Behandlungstage berechnet werden. Nachfolgende 0,54 Behandlungszyklen entsprechen 15 Behandlungstagen. In Summe ergeben sich somit 43 Behandlungstage.

c: Gemäß Fachinformation erhalten Patienten in den ersten 7 Tagen des ersten Behandlungszyklus eine Anfangsdosierung von 9 µg/Tag, entsprechend 3 DSF (G-BA 2016a), bzw. 0,43 DSF pro Tag. Für die restlichen 21 Behandlungstage in Zyklus 1 erhält der Patient die Zieldosis von 28 µg/Tag, entsprechend 21 DSF, bzw. eine DSF je Tag (Amgen 2016a).

d: Im ersten Behandlungszyklus für 28 Behandlungstage kommen 24 DSF zum Einsatz (G-BA 2016a). Nachfolgende 0,54 Behandlungszyklen entsprechen 15 Behandlungstagen zu je 1 DSF. In Summe ergeben sich somit 39 DSF für den Gesamtverbrauch.

ALL: Akute lymphatische Leukämie; DDD: Defined Daily Dose; DSF: Durchstechflasche

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Laut Fachinformation erfolgt die Behandlung im ersten Behandlungszyklus mindestens neun Tage stationär und kann danach ambulant fortgeführt werden. Im zweiten Zyklus wird an den ersten zwei Tagen eine stationäre Behandlung empfohlen, alle weiteren Behandlungen können ambulant durchgeführt werden (Amgen 2016a). Der stationäre Aufenthalt zu Behandlungsbeginn dient der Vorsorge beispielsweise eines Zytokinfreisetzungs-Syndroms. Diese Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt eine mögliche Unterschätzung dar und kann abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten nach Ermessen des behandelnden Arztes angepasst werden.

Tabelle 3-5 basiert auf den Angaben des Einsatzes von Blinatumomab im Kalenderjahr 2016 im ambulanten und stationären Versorgungssetting (durchschnittlich 39 DSF je Patient). Die vom DIMDI festgelegte Defined Daily Dose (DDD) für Blinatumomab liegt bei 17 µg pro Tag (DIMDI 2016). Die DDD wird für die Berechnung des Verbrauchs an DSF im weiteren Verlauf nicht betrachtet, da die Berechnungssystematik der DDD das behandlungsfreie Intervall von 14 Tagen in die Kalkulation einbezieht. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wird das behandlungsfreie Intervall jedoch nicht inkludiert. Daher ist die Nutzung der DDD an dieser Stelle nicht adäquat.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer

nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Blinatumomab	2.828,76 €pro DSF	2.668,71 €pro DSF
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-
DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Lauer-Fischer 2017		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten von Blinatumomab wurde ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet (Tabelle 3-I). Vom AAP wurde gemäß § 130 SGB V Abs. 1 ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung abgezogen. Eine alternative wirtschaftliche und verordnungsfähige Packungsgröße ist nicht vorhanden.

Tabelle 3-I: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Bezeichnung	Preise in Euro
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)	2.261,11
Apothekenabgabepreis (AAP)	2.828,76
abzüglich Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel (7 % vom ApU)	- 158,28
abzüglich Apothekenabschlag	- 1,77
Kosten je DSF	= 2.668,71
AAP: Apothekenabgabepreis; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; DSF: Durchstechflasche Quelle: Auszug ist vom Stand 01.04.2017 (Lauer-Fischer 2017)	

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Zyklus	2 ^a
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
<p>a: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen BLINCYTO® erhalten. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO® als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2016a). Entsprechend einer Amgen-internen Berechnung ergibt sich im Kalenderjahr 2016 eine mittlere Anzahl von 1,54 Zyklen je Patient. Diese Berechnung bildet sowohl den stationären als auch ambulanten Einsatz von BLINCYTO® ab. Basierend auf dieser Berechnung stellt die Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar (Amgen 2017).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für die Behandlung der Zielpopulation mit Blinatumomab entstehen zusätzlich notwendige GKV-relevante Kosten durch die Bereitstellung einer Infusionspumpe.

Zusätzliche symptomatische und diagnostische Behandlungen sowie sonstige Pauschalen für die Behandlung eines Patienten mit komplexer hämato-onkologischer Erkrankung fallen unabhängig von den gewählten Therapieoptionen für alle Patienten im Anwendungsgebiet an. Die damit verbundenen Kosten werden daher nicht berücksichtigt.

Infusionspumpe

Blinatumomab wird mittels einer Infusionspumpe als intravenöse Dauerinfusion angewendet. Die aktuelle Fachinformation stellt hierbei folgende Spezifikationsanforderungen an die

Infusionspumpe: programmierbar, verriegelbar und mit Alarmfunktion ausgestattet. Elastomerpumpen sollen nicht verwendet werden (Amgen 2016a).

Auf dem deutschen Markt sind mehrere Infusionspumpen von verschiedenen Anbietern verfügbar, die den genannten Spezifikationsanforderungen gerecht werden. Die Anbieter der Infusionspumpen bieten neben dem Erwerb der Pumpe zum Teil Leasingmodelle auf Monatsbasis an und kooperieren als Leistungserbringer nach § 126 SGB V mit den Kostenträgern. Aufgrund dessen ist eine Darstellung der Kosten für die Infusionspumpe nicht möglich, da Kauf- bzw. Leasingverträge nicht öffentlich zugänglich sind und die Kosten stark differieren. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Patienten die im stationären Bereich verwendete Pumpe auch weiterhin in der ambulanten Versorgung nutzen. Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass in der Regel keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Prämedikation

Zu Beginn jedes Zyklus werden 20 mg Dexamethason intravenös eine Stunde vor Beginn des Zyklus als Prämedikation angewendet (Amgen 2016a). Die Gabe von Dexamethason findet in den ersten beiden Zyklen im stationären Bereich statt.

Es wird empfohlen, 48 Stunden vor Beginn eines Behandlungszyklus Antipyretika (Fieberprophylaxe) und eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der Therapie (Vorbeugung ALL-Rezidiv im ZNS, vgl. (DGHO 2017)) anzuwenden. Die Prophylaxe wird nicht weiter in die Berechnung eingeschlossen, da diese im Allgemeinen bei der Therapie der ALL anfällt und damit unabhängig von der Therapie mit Blinatumomab ist.

Sonstige GKV-Leistungen

Blinatumomab wird in der Darreichungsform eines Pulvers für ein Konzentrat sowie einer Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert. Die Infusionslösung kann für einen Verbrauch von 24 bis 96 Stunden vorbereitet werden. Für die Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig (GKV Spitzenverband 2016). Für Tag 1 bis 7 werden zwei Infusionsbeutel sowie für Tag 8 bis 28 im Zyklus 1 sechs Infusionsbeutel hergestellt. Für die weiteren 15 Tage im zweiten Zyklus werden vier Beutel mit Infusionslösung hergestellt. Innerhalb der 1,54 Zyklen werden demnach insgesamt zwölf Infusionslösungen hergestellt. Daraus ergeben sich sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 852,00 €

Die Berechnung ist jedoch aufgrund von dynamischen Verhandlungen in Bezug auf die Hilfstaxe und aufgrund einer Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender und größtenteils nicht in öffentlichen Verträgen geregelter Abrechnungsmodalitäten, da Zytostatika-Zubereitungen nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, nicht repräsentativ (G-BA 2016b).

Weiterhin sind laut Kapitel 4 §9 Abs. 7 der Verfahrensordnung die Kostenunterschiede darzustellen, wenn aufgrund der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei

der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen (G-BA 2017). Jedoch kommt es bei einer Behandlung mit Blinatumomab nicht zu regelhaften Unterschieden. Ein Großteil der onkologisch behandelten Patienten ist auf die Herstellung von Zytostatika-haltigen parenteralen Lösungen angewiesen.

Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten werden die Kosten nicht weiter berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da die Kosten für die Bereitstellung einer Infusionspumpe stark differieren und nicht öffentlich zugänglich sind, ist eine exakte Benennung der möglichen notwendigen GKV-Kosten nicht möglich. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Patienten die im stationären Bereich verwendete Pumpe auch weiterhin in der ambulanten Versorgung nutzen. Die Prämedikation wird im Rahmen der stationären Versorgung durch die entsprechende pauschale Vergütung gedeckt (IQWiG 2016). Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass in der Regel keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	Bereitstellungen von zwei Infusionspumpen ^a	-	-
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
<p>a: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen BLINCYTO[®] erhalten. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO[®] als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2016a). Entsprechend einer Amgen-internen Berechnung ergibt sich im Kalenderjahr 2016 eine mittlere Anzahl von 1,54 Zyklen je Patient. Diese Berechnung bildet sowohl den stationären als auch ambulanten Einsatz von BLINCYTO[®] ab. Basierend auf dieser Berechnung stellt die Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar (Amgen 2017).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	1,54 Zyklen (39 DSF) ^{b,c} : 104.079,69 €	1,54 Zyklen (39 DSF) ^{b,c} : 5.932.542,33 €bis 16.860.909,78 € ^d
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-

a: Als gesamte Jahrestherapiekosten für die GKV sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, bzw. Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen BLINCYTO[®] erhalten. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh*) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO[®] als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2016a). Entsprechend einer Amgen-internen Berechnung, die seit der Markteinführung von BLINCYTO[®] erhoben wurde, ergibt sich im Kalenderjahr 2016 eine mittlere Anzahl von 1,54 Zyklen je Patient. Diese Berechnung bildet sowohl den stationären als auch ambulanten Einsatz von BLINCYTO[®] ab. Daher ist von einer Überschätzung der AMNOG-relevanten Kosten auszugehen. Basierend auf dieser Berechnung stellt die Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar (Amgen 2017).

c: Im ersten Behandlungszyklus für 28 Behandlungstage kommen 24 DSF zum Einsatz. Nachfolgende 0,54 Behandlungszyklen entsprechen 15 Behandlungstagen zu je 1 DSF. In Summe ergeben sich somit 39 DSF für den Gesamtverbrauch.

d: Die untere Grenze der Kostendarstellung bezieht sich auf 57 Patienten, die obere Grenze basiert auf 162 Patienten, jeweils für 1,54 Zyklen (39 DSF).

ALL: Akute lymphatische Leukämie; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Wie in Tabelle 3-10 dargestellt, ergeben sich für 1,54 Behandlungszyklen mit Blinatumomab GKV-relevante Jahrestherapiekosten in Höhe von 104.079,69 € pro Patient.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser

Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Philadelphia-Chromosom-negative (Ph⁻) rezidierte / refraktäre (r/r) B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine sehr seltene Erkrankung, die im deutschen GKV-System jährlich ca. 57 bis 162 erwachsene Patienten betrifft (siehe Abschnitt 3.2).

Aktuelle Versorgungssituation

Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, bestand bis zur Markteinführung von Blinatumomab für die Behandlung erwachsener Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf. Seit Dezember 2015 steht dieser Patientengruppe mit Blinatumomab eine innovative und hochwirksame Therapieoption zur Verfügung. Für diese schwer zu behandelnden und schwerstkranken Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL ist es derzeit die einzige verfügbare Therapiealternative mit dem Ziel einer CR. Aufgrund der bisher fehlenden Therapiealternativen konnten diese Patienten nur hochtoxische, wenig effektive Salvage-Chemotherapien erhalten und gegebenenfalls der Empfehlung einer anschließenden Stammzelltransplantation folgen oder an klinischen Studien teilnehmen (DGHO 2017; Gökbuget 2011). Insbesondere bei älteren oder komorbiden Patienten, die für eine Stammzelltransplantation in der Regel nicht mehr infrage kommen, wurde vor Markteinführung von Blinatumomab häufig nur noch eine altersadaptierte, palliative bzw. mäßig intensive Chemotherapie in Betracht gezogen (DGHO 2012; Gökbuget 2011).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Blinatumomab

Blinatumomab ist der erste Wirkstoff, der zur Behandlung der Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL in Deutschland zugelassen ist. Blinatumomab trägt dazu bei, den therapeutischen Bedarf in dieser schwerstkranken und schwer zu behandelnden Patientenpopulation zu decken, indem eine komplette Remission (CR / CRh) erreicht und das Überleben nahezu verdoppelt werden kann (siehe Abschnitt 3.2.2). Im Vergleich zu Salvage-Therapien, die aufgrund des zytotoxischen Wirkprinzips in der Regel eine stationäre Versorgung erforderlich machen, kann Blinatumomab, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand, eine ambulante Versorgung der Patienten ermöglichen. Im Rahmen der Studie 00103311 (TOWER) wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Wahrnehmung der Patienten selbst, d. h. mittels des patientenberichteten Endpunkts (Patient Reported Outcomes, PRO) erhoben. Diese Erhebung zeigte eine konsistente Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten unter einer Therapie mit Blinatumomab.

Kontraindikationen

Laut der aktuellen Fachinformation liegen in der Zielpopulation gegenwärtig Einschränkungen der Anwendungsmöglichkeiten von Blinatumomab aufgrund von Kontraindikationen bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels vor. Des Weiteren ist das Stillen für weibliche Patienten während und 48 Stunden nach der Behandlung mit Blinatumomab kontraindiziert (Amgen 2016a).

Beschreibung der stationären und ambulanten Versorgungsanteile

Laut der aktuellen Fachinformation (Amgen 2016a) sind in den ersten beiden Zyklen mindestens elf von 56 Behandlungstagen in stationärer Versorgung vorgesehen. Die weitergehende Versorgung kann, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand des Patienten, ambulant fortgeführt werden.

Therapieabbrüche

Im Verlauf der klinischen Studie 00103311 (TOWER) kam es bei 33 von 267 Patienten (12,4 %) zum permanenten Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Alle unerwünschten Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studie führten, traten jeweils nur einmalig auf. In der Zulassungsstudie MT103-211 brachen 34 von 189 Patienten (18,0 %) die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, das in Zusammenhang mit Blinatumomab nach Therapiebeginn auftrat, ab (Amgen 2014, 2016b).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wird angenommen, dass ein Großteil der Patienten, die für eine Therapie mit Blinatumomab in Frage kommen, eine Therapie mit Blinatumomab erhält. Dies entspricht einer Zielpopulation in der GKV von ca. 57 bis 162 Patienten (vgl. Abschnitt 3.2.3).

Für diese schwer zu behandelnden und schwerstkranken Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL ist Blinatumomab derzeit die einzige verfügbare Therapiealternative mit dem Ziel einer kompletten Remission. Aufgrund der geringen Patientenzahlen und der hohen Unsicherheiten sind Annahmen zum Versorgungsanteil nicht präzise zu treffen.

Es ist anzunehmen, dass die zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten für 1,54 Behandlungszyklen damit **5.932.542,33 €** bis **16.860.909,78 €** betragen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Dosierung und Dauer der Behandlung wurden der aktuellen Fachinformation (Stand: Oktober 2016) und der TOWER-Studie entnommen (Amgen 2016a, 2016b). Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten wurden auf Basis der aktuellen Fachinformation und Daten aus der Versorgungsrealität berechnet (Amgen 2017). Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien des deutschsprachigen und europäischen Raums (DGHO 2017; Gökbüget 2011; Hoelzer et al. 2016).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen 2014. *Studienbericht Studie MT103-211: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Bi-specific T cell Engager (BiTE®) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on file.*
2. Amgen 2016a. *Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2016.* Verfügbar unter: https://www.blincyto-rm.de/_files/527/blincyto-38_5-mikrogramm-pulver-201610.pdf, abgerufen am: 26.04.2017.
3. Amgen 2016b. *Studienbericht Studie 00103311 (TOWER): A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). Data on file.*
4. Amgen 2017. *Blinatumomab Real World Daten: Verbrauch Kalenderjahr 2016. Data on file.*
5. Augustin M. 2015. *Brauchen wir Daten aus der „Real World“ für die Nutzenbewertung?* Verfügbar unter:

https://www.iqwig.de/download/HS15_Augustin_Brauchen_wir_Daten_aus_der_Real_World_fuer_die_Nutzenbewertung.pdf, abgerufen am: 04.04.2017.

6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2012. *Akute Lymphatische Leukämie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2012.* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/version-16032017T103559/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 13.02.2017.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2017. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2017.* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 03.05.2017.
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2016. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017.* Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>, abgerufen am: 03.04.2017.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2605/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_BAnz.pdf, abgerufen am: 03.05.2017.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf, abgerufen am: 26.09.2016.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Oktober 2016, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.01.2017 B3, in Kraft getreten am 20. Januar 2017: VerfahO. Verfo, S. 217.*
12. GKV Spitzenverband 2016. *Anlagen 1-9 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen: Gültig ab 01.03.2016.* Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_Anlagenubersicht_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_01032016.pdf, abgerufen am: 07.06.2017.

13. Gökbuget N. 2011. *Stem cell transplantation*, in: Gökbuget N. (Hrsg.), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 101–116.
14. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H. et al. 2016. *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 27 (Supp.5), S. v69-82.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 5.0 vom 07.12.2016*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf, abgerufen am: 07.04.2017.
16. Kabisch M., Ruckes C., Seibert-Grafe M. et al. 2011. *[Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications]: Randomisierte kontrollierte Studien: Teil 17 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen*. *Deutsches Ärzteblatt international* 108 (39), S. 663–668.
17. Kantarjian H. M., Stein A. S., Gökbuget N. et al. 2017. *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*. *New England Journal of Medicine* 376 (9), S. 836–847.
18. Lauer-Fischer 2017. *BLINCYTO - Preis- und Produktstand 01.04.2017. Data on file*.
19. Stang A. 2011. *[Randomized controlled trials-an indispensable part of clinical research]: Randomisierte kontrollierte Studien – unverzichtbar in der klinischen Forschung*. *Deutsches Ärzteblatt international* 108 (39), S. 661–662.
20. Topp M. S., Gökbuget N., Stein A. S. et al. 2015. *Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study*. *The Lancet Oncology* 16 (1), S. 57–66.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation von BLINCYTO[®] entnommen worden (Amgen 2016b).

Anforderungen an die Diagnostik

Es sind keine über die ärztliche Routine hinausgehenden Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit ALL erforderlich.

**Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals
spezielle Notfallmaßnahmen**

Die Behandlung sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist.

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer**Dosierung**

Patienten können zwei Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage (vier Wochen). Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (zweiwöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt.

Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh^a) nach zwei Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu drei weitere Zyklen BLINCYTO[®] als Konsolidierungstherapie erhalten.

Tabelle 3-J: Empfohlene Dosierung (für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg):

Zyklus 1		Zweiwöchiges behandlungsfreies Intervall (Tage 29 - 42)	Zyklus 2 und folgende Zyklen (Tage 1 - 28)
Initialdosis Tage 1 - 7	Folgedosen Tage 8 - 28		
9 µg/Tag als Dauerinfusion	28 µg/Tag als Dauerinfusion		28 µg/Tag als Dauerinfusion

Dosisanpassungen

Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO[®]-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Amgen 2016a)): Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.

^a Die korrekte Abkürzung des Endpunkts „komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung“ ist CRh*. Im Nutzendossier für Blinatumomab wird im Weiteren darauf verzichtet und der Endpunkt als CRh abgekürzt.

Wenn die Unterbrechung der Behandlung nach einem unerwünschten Ereignis nicht länger als sieben Tage andauert, ist dieser Zyklus bis zum Erreichen von insgesamt 28 Infusionstagen, einschließlich der Tage vor und nach der Unterbrechung dieses Zyklus, fortzusetzen. Wenn eine Unterbrechung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses länger als sieben Tage andauert, ist mit einem neuen Zyklus zu beginnen. Falls die Toxizität länger als 14 Tage bis zum Abklingen andauert, ist die BLINCYTO®-Behandlung dauerhaft abzusetzen, außer wenn in der untenstehenden Tabelle 3-K anderweitig beschrieben.

Tabelle 3-K: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten

Toxizität	Grad ^a	Maßnahme
Zytokinfreisetzungs-Syndrom, Tumorlyse-Syndrom	Grad 3	BLINCYTO® bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO® mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.
	Grad 4	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.
Neurologische Toxizität	Krampfanfälle	BLINCYTO® dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.
	Grad 3	BLINCYTO® für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO® mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen. Zur Wiederaufnahme mit einer Dosis von 24 mg Dexamethason vorbehandeln. Danach Dexamethason schrittweise über 4Tage reduzieren. Falls die Toxizität bei 9 µg/Tag auftrat oder falls die Toxizität länger als 7 Tage bis zur Erholung benötigt, BLINCYTO® dauerhaft absetzen.
	Grad 4	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.
Erhöhte Leberenzyme	Grad 3	Falls klinisch relevant, BLINCYTO® unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO® mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO® erwägen.
Andere (wie vom behandelnden Arzt beurteilt) klinisch relevante unerwünschte Wirkungen	Grad 3	BLINCYTO® unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO® mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO® erwägen.
a: Gemäß der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Grad 3 ist schwer und Grad 4 ist lebensbedrohlich.		

Stationärer Aufenthalt

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.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten pathologischen Störungen des ZNS (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Amgen 2016a)) wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 14 Tage des ersten Zyklus empfohlen.

Im zweiten Zyklus wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens zwei Tage empfohlen und die klinische Beurteilung sollte auf der Verträglichkeit gegenüber BLINCYTO® im ersten Zyklus basieren. Vorsicht ist geboten, da Fälle von spät auftretenden ersten neurologischen Ereignissen im zweiten Zyklus beobachtet wurden.

Für den Beginn aller folgenden Zyklen und für eine Wiederaufnahme der Behandlung (z. B. wenn die Behandlung für vier oder mehr Stunden unterbrochen wird), wird die Überwachung durch eine medizinische Fachkraft oder ein stationärer Aufenthalt empfohlen.

Art der Anwendung

Wichtiger Hinweis: Infusionsschläuche nicht bei gelegter Infusion durchspülen, da dies eine versehentliche Bolus-Anwendung von BLINCYTO® für den Patienten verursacht. BLINCYTO® sollte über einen dafür bestimmten Infusionsschlauch infundiert werden.

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.

Die BLINCYTO®-Infusionslösung muss unter Verwendung eines Infusionsschlauches angewendet werden, der einen sterilen, nicht-pyrogenen In-Line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 Mikrometern und geringer Protein-Bindungskapazität enthält.

Die BLINCYTO®-Infusionsbeutel sollten für eine Infusion über 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden oder 96 Stunden vorbereitet werden.

Eine therapeutische Dosis von 9 µg/Tag oder 28 µg/Tag sollte dem Patienten durch Infusion von insgesamt 240 ml BLINCYTO®-Infusionslösung mit einer von vier konstanten Infusionsraten und der damit jeweils verbundenen Infusionsdauern appliziert werden:

- Infusionsrate von 10 ml/h über eine Dauer von 24 Stunden
- Infusionsrate von 5 ml/h über eine Dauer von 48 Stunden
- Infusionsrate von 3,3 ml/h über eine Dauer von 72 Stunden
- Infusionsrate von 2,5 ml/h über eine Dauer von 96 Stunden

Die Wahl der Infusionsdauer sollte durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Wechsel der Infusionsbeutel erfolgen. Die therapeutische Zieldosis des anzuwendenden BLINCYTO® ändert sich nicht.

Wechsel von Infusionsbeuteln

Der Infusionsbeutel muss von medizinischem Fachpersonal aus Gründen der Sterilität mindestens alle 96 Stunden gewechselt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren) erforderlich, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation (Amgen 2016a). Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO® bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Amgen 2016a)). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO® wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass eine Auswirkung der Leberfunktion zu Therapiebeginn auf die Blinatumomab-Exposition nicht zu erwarten und eine Anpassung der Anfangsdosis nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Amgen 2016a)). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO® wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO® bei Kindern und Jugendlichen wurden bisher noch nicht nachgewiesen.

Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Amgen 2016a) beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zu einer Dosierung gegeben werden.

Prämedikation

Dexamethason 20 mg intravenös sollte eine Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO®-Therapie angewendet werden.

Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen.

Es wird eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der BLINCYTO®-Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen.

Begleitmedikation / Kontrazeption

Im Falle eines Krampfanfalls wird eine Sekundärprophylaxe mit geeigneten Antikonvulsiva, z. B. Levetiracetam, empfohlen.

Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) wird zur Senkung von Fieber innerhalb der ersten 48 Stunden jedes Zyklus empfohlen.

Es sollten geeignete prophylaktische Maßnahmen, einschließlich einer aggressiven Hydratation und einer Therapie zur Reduktion der Harnsäure (wie Allopurinol oder Rasburicase) zur Vermeidung und Behandlung von Tumorlyse-Syndrom (TLS) während der Behandlung mit BLINCYTO[®], insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Leukozytose oder einer hohen Tumorlast, ergriffen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit BLINCYTO[®] eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Überwachungsmaßnahmen

Neurologische Ereignisse

Es wird empfohlen, dass Patienten vor Beginn einer BLINCYTO[®]-Therapie neurologisch untersucht sowie klinisch auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse überwacht werden (z. B. Schreibtest).

Infektionen

Patienten, die BLINCYTO[®] erhalten, sollten bezüglich Anzeichen und Symptomen von Infektionen klinisch überwacht und angemessen behandelt werden.

Infusionsreaktionen

Patienten sollten insbesondere während der Initiierung des ersten und zweiten Behandlungszyklus engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht und entsprechend behandelt werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von TLS, einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts in den ersten 48 Stunden nach der ersten Infusion überwacht werden.

Neutropenie und febrile Neutropenie

Laborparameter (einschließlich aber nicht limitiert auf Anzahl der weißen Blutkörperchen und absolute Neutrophilenzahl) sollten routinemäßig während der BLINCYTO[®]-Infusion, insbesondere innerhalb der ersten neun Tage des ersten Zyklus, überwacht und entsprechend behandelt werden.

Leberenzyme

Die Überwachung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gammaglutamyl-Transferase (GGT) und Gesamtbilirubin im Blut sollte vor dem Start und während der Behandlung mit BLINCYTO[®], insbesondere während der ersten 48 Stunden der ersten zwei Zyklen, durchgeführt werden.

Pankreatitis

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis überwacht werden. Die Einschätzung des klinischen Zustands der Patienten kann eine körperliche

Untersuchung, die Laboruntersuchung von Serum-Amylase und Serum-Lipase sowie bildgebende Verfahren für das Abdomen wie Ultraschall und andere geeignete diagnostische Maßnahmen beinhalten.

Leukenzephalopathie, einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie

Aufgrund der Möglichkeit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome überwacht werden.

Impfungen

Aufgrund der Möglichkeit eines Abbaus von B-Lymphozyten bei Neugeborenen nach Blinatumomab-Exposition während der Schwangerschaft, sollten Neugeborene auf einen Abbau der B-Lymphozyten hin überwacht werden und Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen sollten verschoben werden, bis der B-Lymphozytenwert des Säuglings sich erholt hat.

Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Ergebnisse aus in vitro-Untersuchungen mit humanen Hepatozyten weisen darauf hin, dass Blinatumomab die CYP450-Enzym-Aktivitäten nicht beeinträchtigt hat

Der Beginn der BLINCYTO®-Behandlung führt in den ersten Tagen der Behandlung zur vorübergehenden Ausschüttung von Zytokinen, die die CYP450-Enzyme unterdrücken könnten. Patienten, die Arzneimittel erhalten, die CYP450- und Transporter-Substrate mit einer eingeschränkten therapeutischen Breite sind, sollten in dieser Zeit bezüglich unerwünschter Wirkungen (z. B. Warfarin) oder Wirkstoffkonzentrationen (z. B. Cyclosporin) überwacht werden. Die Dosis der Begleitmedikation sollte nach Bedarf angepasst werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt B sowie dem Anhang IV der Produktinformation von BLINCYTO® entnommen worden (Amgen 2016a).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird (EMA 2015).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt D und E sowie dem Anhang IV der Produktinformation von BLINCYTO® entnommen worden (Amgen 2016b).

Neben den üblichen Maßnahmen, wie Einreichung einer aktualisierten Version des Risk-Management-Plan (RMP), sind folgende Maßnahmen umzusetzen:

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich vor der Markteinführung von BLINCYTO® in jedem Mitgliedstaat mit der nationalen Zulassungsbehörde bezüglich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikations-Medien, Verbreitungsmodalitäten sowie alle anderen Aspekte des Programms, abstimmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem BLINCYTO® vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten / Pflegepersonen, die erwartungsgemäß BLINCYTO® verschreiben, abgeben und anwenden, mit Schulungsmaterialien für Ärzte, Apotheker, medizinisches Fachpersonal, Patienten / Pflegepersonen und Patientenausweis versorgt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) ab.
- **Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“**
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die Ergebnisse der Wirksamkeitsstudie (PAES) TOWER zur Verfügung stellen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben basieren auf dem Risk-Management-Plan (RMP) und werden zusammenfassend im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht (EMA 2015).

Der RMP, der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten des pU, um die Risiken bei der Anwendung von Blinatumomab zu minimieren und einen bestimmungsmäßigen Gebrauch (On-Label-Use) zu sichern. Tabelle 3-L beschreibt alle Maßnahmen zur Risikominimierung („Proposed Risk Minimization Activities“). Des Weiteren werden in Tabelle 3-M laufende und zusätzlich geplante Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans aufgeführt.

Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Neurologische Ereignisse	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.7, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten? • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Schulungsmaterial für Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten (einschließlich Pflegepersonen)
Infektionen	<p>Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten? • Abschnitt 3, Wie ist BLINCYTO® anzuwenden? • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Zytokin- freisetzung- Syndrom	<p>Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen • Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften • Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Infusionsreaktionen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten? • Abschnitt 3, Wie ist BLINCYTO® anzuwenden? 	Keine
Tumorlyse-Syndrom	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen <p>Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten? • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Kapillarleck-Syndrom	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen <p>Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Erhöhte Leberenzyme	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen • Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften <p>Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten? • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Medikationsfehler	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.9, Überdosierung • Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung 	Apothekern ^a , Ärzten, medizinischem Fachpersonal und Patienten (einschließlich Pflegepersonen) werden Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt. Patienten erhalten außerdem einen Patientenausweis
Febrile Neutropenie und Neutropenie	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten? • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Erniedrigtes Immunglobulin	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Pankreatitis	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten? • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Um die Änderungen in der Fachinformation zu kommunizieren, wurde ein Rote-Hand-Brief versendet
Wichtige potenzielle Risiken		
Off-label use	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.1, Anwendungsgebiete • Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Leukenzephalopathie (einschließlich PML)	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Thromboembolische Ereignisse (einschließlich disseminierte intravaskuläre Koagulation)	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 	Keine
Immunogenität	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen 	Keine
Verschlechterung der Leberfunktionsstörung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	Der relevante Text befindet sich im folgenden Abschnitt der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften 	Keine
Anwendung bei Patienten mit einem Vorliegen oder einer Vorgeschichte von Hochrisiko-Erkrankungen des ZNS einschließlich Patienten mit unbehandelter ALL im ZNS	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 	Keine
Hämatologische Erkrankungen bei Neugeborenen nach Blinatumomab-Exposition während der Schwangerschaft (insbesondere Verminderung der B-Lymphozyten und Risiko von Infektionen im	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 	Keine

^a Aktualisierung des Schulungsmaterials für Apotheker

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fälle von Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen)		
Fehlende Informationen		
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3, Gegenanzeigen (Stillen) • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <p>Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten? 	Keine
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen • Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften • Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften <p>Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten? 	Keine
Anwendung bei älteren Patienten	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen • Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften 	Keine
Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen • Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften 	Keine
Anwendung bei Patienten mit ethnischen Unterschieden	Zum jetzigen Zeitpunkt werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen, da keine klinischen Hinweise auf etwaige Risiken in Verbindung mit Patienten unterschiedlicher Rassen oder unterschiedlicher ethnischer Herkunft, die mit Blinatumomab behandelt werden, vorliegen.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei Patienten mit aktiven unkontrollierten Infektionen	Der relevante Text befindet sich im folgenden Abschnitt der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 	Keine
Anwendung bei HIV-positiven Patienten oder bei Patienten mit einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder dem Hepatitis-C-Virus	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Anwendung bei Patienten, die sich kürzlich einer HSZT unterzogen haben	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Antitumor-Therapien (einschließlich Bestrahlung)	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Immuntherapien	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Auswirkungen auf die Fertilität	Der relevante Text befindet sich im folgenden Abschnitt der Fachinformation: Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Keine
Langzeit-Sicherheit	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; HIV: Humane Immundefizienz-Virus; HSZT: Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie; ZNS: Zentralnervensystem</p> <p>Quelle: Amgen 2015</p>		

Tabelle 3-M: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans

Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
Studie MT103-211 (nur Verlängerungskohorte): Offene, multizentrische Phase II Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des bispezifischen T-Zell-Engager (BiTE®)-Antikörperkonstrukts Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter / refraktärer akuter lymphoblastischer B-Vorläuferzell-Leukämie (ALL) Kategorie 3	Beurteilung von ZNS-Symptomen und Untersuchung möglicher prädiktiver Faktoren für ZNS-Ereignisse in Verbindung mit Blinatumomab	Neurologische Ereignisse	Laufend	Abschließen-der klinischer Studien-bericht: Juni 2018
Studie MT103-205: Einarmige Dosisfindungs-/ Wirksamkeitsstudie (Phase I/II) bei Patienten < 18 Jahren mit B-Vorläuferzell-ALL im zweiten oder einem späteren Knochenmarkrezidiv, in einem Knochenmarkrezidiv nach allogener HSZT oder in einem Knochenmarkrezidiv, das gegenüber anderen Therapien refraktär ist; > 25 % Blasten im Knochenmark Kategorie 3	Bestimmung der für die Phase II empfohlenen Dosis von Blinatumomab Beurteilung der Wirksamkeit von Blinatumomab	Pädiatrische Patienten	Laufend	Zwischen-bericht: Q3 - Q4/2015

Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
<p>Studie 00103311 (TOWER): Randomisierte, offene Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit des BiTE®-Antikörperkonstrukts Blinatumomab versus Standard-Chemotherapie (Standard of Care) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter / refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) Kategorie 3</p>	<p>Primär Beurteilung des Gesamtüberlebens von Blinatumomab im Vergleich zur Standard-Chemotherapie</p>	<p>Alle wichtigen identifizierten Risiken, ausgewählte wichtige potenzielle Risiken und fehlende Informationen zur Langzeitsicherheit</p>	<p>Laufend</p>	<p>Primärer Analyse-Report: Q1 2017</p>
<p>Studie 20120215: Randomisierte, offene, kontrollierte adaptive Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des BiTE®-Antikörperkonstrukts Blinatumomab als Konsolidierungstherapie versus konventionelle Chemotherapie bei pädiatrischen Patienten mit B-Zell-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) mit hohem Risiko für das erste Rezidiv Kategorie 3</p>	<p>Beurteilung des ereignisfreien Überlebens (EFS) im Blinatumomab-Arm versus EFS in dem Arm, der die Standard-Konsolidierungstherapie erhält</p>	<p>Pädiatrische Patienten</p>	<p>Laufend</p>	<p>Abschließen-der klinischer Studien-bericht erwartet: Juli 2024</p>

Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
Studie 20150136: Beobachtungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit und zum Gebrauch von Blinatumomab sowie zur therapeutischen Praxis Kategorie 1	<p>Primäres Ziel: Beschreibung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab in der routinemäßigen klinischen Praxis in EU-Ländern</p> <p>Beurteilung der Häufigkeit und der Arten von Medikations- fehlern mit Blinatumomab, die in Patientenakten identifiziert werden</p> <p>Sekundäre Ziele: Beurteilung der Inzidenz anderer schwerwiegender uner- wünschter Ereignisse, d. h. schwerwiegender unerwün- schter Ereignisse, die nicht im primären Ziel enthalten sind</p> <p>Beurteilung der Sicherheits- und Wirksamkeitseindpunkte in Patienten-Subgruppen, die durch demographische und klinische Faktoren definiert sind</p> <p>Beschreibung der Wirksamkeit von Blinatumomab in der routinemäßigen klinischen Praxis</p> <p>Beschreibung des Gebrauchs von Blinatumomab und Inan- spruchnahme ausgewählter Ressourcen im Gesundheits- wesen in der routinemäßigen klinischen Praxis</p>	Ausgewählte identifizierte Risiken, potenzielle Risiken und fehlende Informationen sowie andere schwer- wiegende unerwünschte Ereignisse	Laufend	Das Protokoll wird innerhalb von 2 Monaten nach Entscheidung durch die Europäische Kommission entwickelt. Der aktuellste Stand in Bezug auf den Einschluss wird in jedem PSUR vorgelegt Jährliche Zwischen- berichte werden zusammen mit dem entspre- chenden PSUR vorgelegt (beginnend mit PSUR Nr. 3) Abschließen- der klinischer Studien- bericht erwartet: Q4 2021
Studie 20150163: Erhebung bei Ärzten, Apothekern und Pflegerkräften, die in Europa in die Verordnung, Zubereitung und Verabreichung von Blinatumomab involviert sind, zur Beurteilung der Effektivität zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung Kategorie 3	Primäres Ziel: Beurteilung der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung hinsichtlich der Verbreitung, der Kenntnis und des Einflusses auf das Verhalten von Ärzten, Apothekern und medizinischem Fachpersonal	Neurologische Ereignisse, Medikations- fehler	Geplant	Abschließen- der klinischer Studien- bericht erwartet: Q2 2019

Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
Studie 20150228: Querschnittserhebung bei Patienten, die Blinatumomab erhalten, und bei Betreuern in der klinischen Routinepraxis in Europa zur Beurteilung der Effektivität zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung Kategorie 3	Primäres Ziel: Beurteilung der Lehrmaterialien hinsichtlich Kenntnis und Erhalt Sekundäres Ziel: Bestimmung des Kenntnisstandes in Bezug auf die Informationen in den Lehrmaterialien Beurteilung der Einhaltung der Anweisungen in den Lehrmaterialien für Patienten	Neurologische Ereignisse, Medikations- fehler	Geplant	Abschließen- der klinischer Studien- bericht erwartet: Q4 2017
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; BiTE®: Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt; EFS: Ereignisfreies Überleben; HSZT: Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; PSUR: Periodic Safety Update Report; Q: Quartal; ZNS: Zentralnervensystem Quelle: Amgen 2015</p>				

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Ziel der Informationsbeschaffung war die Darstellung der aktuellen Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Blinatumomab. Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation und dem RMP entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen 2015. *EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN: Blinatumomab (Blincyto®). Version 2.0.* Data on file.
2. Amgen 2016a. *Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2016.* Verfügbar unter: https://www.blincyto-rm.de/_files/527/blincyto-38_5-mikrogramm-pulver-201610.pdf, abgerufen am: 26.04.2017.
3. Amgen 2016b. *Produktinformation BLINCYTO: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stand Oktober 2016.* Data on file.
4. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: BLINCYTO (Blinatumomab): EMA/635477/2015 - EMEA/H/C/003731.* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003731/WC500198229.pdf, abgerufen am: 05.04.2017.