

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Blinatumomab (BLINCYTO®)*

Amgen GmbH

### Modul 3 B

*Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Eigene Tabellen .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	39
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	73
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).....	74
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	75

**Eigene Tabellen**

Tabelle 3-A: Klinisches Bild der ALL.....	15
Tabelle 3-B: Relative Häufigkeiten immunphänotypischer Subtypen der ALL bei Erwachsenen und Kindern .....	20
Tabelle 3-C: Chromosomale und molekulare Aberrationen bei ALL bei Erwachsenen und Kindern und deren prognostische Bedeutung bei Erstdiagnose.....	21
Tabelle 3-D: Klinisches Bild der ALL bei Erstdiagnose und im Rezidiv bei Erwachsenen und Kindern.....	24
Tabelle 3-E: Ungünstige Prognosefaktoren der B-Vorläufer-ALL bei Erwachsenen und Kindern.....	25
Tabelle 3-F: 5-Jahres-Überlebensrate und Ansprechrate bei Kindern und Erwachsenen im ersten Rezidiv, in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Rezidivs .....	26
Tabelle 3-G: Ansprechrate bei Erwachsenen und Kindern in Abhängigkeit von der Therapielinie.....	26
Tabelle 3-H: Relative Häufigkeiten von Rezidiven bei Erwachsenen und Kindern nach Lokalisation.....	27
Tabelle 3-I: Remissionsinduktionsregime für das erste Knochenmark-Rezidiv.....	31
Tabelle 3-J: Anzahl der ALL-Patienten in Deutschland von 2010 bis 2014 nach Geschlecht und Altersklasse.....	35
Tabelle 3-K: Inzidenz der Zielpopulation bei Kindern in Deutschland .....	38
Tabelle 3-L: Suchstrategie in der Medline Datenbank.....	42
Tabelle 3-M: Therapiezyklen mit Blinatumomab in der relevanten klinischen Studie .....	55
Tabelle 3-N: Alters- und geschlechtsspezifische Fallzahlen und Inzidenzen bezogen auf 1.000.000 Kinder unter 18 Jahren kumuliert im Zeitraum von 2009 bis 2015 .....	61
Tabelle 3-O: Ermittlung der altersspezifischen KOF.....	62
Tabelle 3-P: Ermittlung des absoluten altersspezifischen DSF-Verbrauchs für zwei sowie insgesamt max. drei weitere Behandlungszyklen .....	64
Tabelle 3-Q: Ermittlung des relativen altersspezifischen DSF-Verbrauchs für zwei sowie insgesamt max. drei weitere Behandlungszyklen .....	65
Tabelle 3-R: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte .....	68
Tabelle 3-S: Berechnung der minimalen und maximalen Kosten gemäß Fachinformation ....	69
Tabelle 3-T: Berechnung der Kosten gemäß Versorgungsrealität nach Patientenanteilen pro Zyklus .....	70
Tabelle 3-U: Empfohlene Dosierung .....	83
Tabelle 3-V: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten .....	84
Tabelle 3-W: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	92
Tabelle 3-X: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans.....	99

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Durchschnittliches Körpergewicht (kg) der Bevölkerung von 1 bis 18 Jahre nach Mikrozensus 2013 .....	60

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	Apothekenabgabepreis
ABL	Abelson
ACS	American Cancer Society
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AML	Akute myeloische Leukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Counts)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
araC	Cytarabin
Asp	Asparaginase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCR	Breakpoint Cluster Region
BiTE <sup>®</sup>	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CD	Unterscheidungsgruppen (Cluster of Differentiation)
COG	Children's Oncology Group
COMP	Committee for Orphan Medical Products
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with Partial Hematological Recovery)
CRS	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP450	Cytochrome P450
DDD	Defined Daily Dose

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DEX	Dexamethason
Destatis	Statistisches Bundesamt
DEX	Doxorubicin
DSF	Durchstechflasche / Durchstechflaschen
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonuklein-Säure (Deoxyribonucleic Acid)
DOX	Doxorubicin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission (European Commission)
EG	EU-Kinderverordnung
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
ETO	Etoposid
EU	Europäische Union
FAS	Full-Analysis-Set
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gammaglutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HSZT	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (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)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IDA	Idarubicin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
KV	Kassenärztliche Vereinigungen und Bundesvereinigungen
MIT	Mitoxantron
MP	Mercaptopurin
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTX	Methotrexat
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-Authorisation Safety Study)
PAES	Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (Post-Authorisation Efficacy Study)
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEG	PEG-Asparaginase
Ph	Philadelphia-Chromosom
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
Pred	Prednison
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
r/r	rezidiert oder refraktär
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJCRH	St Jude Children's Research Hospital

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SZT	Stammzelltransplantation
t	Translokationen
T-ALL	Thymus-akute lymphatische Leukämie
TK	Tyrosinkinase
TLS	Tumorlyse-Syndrom
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VCR	Vincristin
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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.*

Das vorliegende Modul bezieht sich ausschließlich auf das neue Anwendungsgebiet von Blinatumomab als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph<sup>-</sup>), CD19-positiver (CD19<sup>+</sup>) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist.

Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß 726/2004 von Blinatumomab, das gemäß 141/2000 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 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 GBA) (G-BA 2018). 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 (ZVT) ist daher nicht erforderlich (G-BA 2018).

### 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).*

Da der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber einer ZVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich ist, hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Bestimmung einer ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet stattgefunden.

*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.*

Die Angaben zum zugelassenen Indikationsgebiet von Blinatumomab wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen (Amgen 2019).

Von der Europäischen Kommission erhielt Blinatumomab am 24. Juli 2009 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), EU/3/09/650. Dieser Status wurde vom Committee for Orphan Medical Products (COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erstmalig am 08. September 2009 veröffentlicht (EMA 2014) und anlässlich der Markteinführung von Blinatumomab erneut vom COMP am 07. Dezember 2015 bestätigt (EMA 2015).

### **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 2019. *Fachinformation BLINCYTO®: Stand Januar 2019*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 25.01.2019.
2. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Public summary of opinion on orphan designation: Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005882.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005882.pdf), abgerufen am: 18.04.2018.
3. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Blincyto (blinatumomab) for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia: EMA/655660/2015 - Committee for Orphan*

*Medicinal Products (COMP)*. Verfügbar unter:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_review/2015/12/WC500198306.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/12/WC500198306.pdf), abgerufen am: 09.07.2018.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert am 16. August 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.12.2018 B5, in Kraft getreten am 8. Dezember 2018*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO\\_2018-08-16\\_iK-2018-12-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO_2018-08-16_iK-2018-12-08.pdf), abgerufen am: 11.12.2018.

### **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.*

#### **Überblick über die akute lymphatische Leukämie (ALL)**

Eine Leukämie ist eine progressive maligne Erkrankung des blutbildenden oder lymphatischen Systems, die sich durch eine stark vermehrte Bildung unreifer, funktionsunfähiger weißer Blutkörperchen auszeichnet. Diese Leukämiezellen verdrängen normale blutbildende Zellen im Knochenmark und peripheren Blut, wodurch lebenswichtige Funktionen wie die normale Immunantwort und Sauerstoffversorgung des Gewebes beeinträchtigt werden. Sie können auch Lymphknoten, Milz, Leber und andere Organe infiltrieren, deren Funktion schädigen und zu Infektionen, Multiorganversagen oder einem Kreislaufkollaps führen (ACS 2016c; Gökbuget 2017a; NCI 2018).

Leukämien werden basierend auf der Aggressivität des Krankheitsverlaufs (akut oder chronisch) und beteiligtem Zelltyp (myeloisch oder lymphatisch) in vier Hauptformen unterteilt. Myeloische Leukämien gehen von den Vorläuferzellen der Granulozyten, im weiteren Sinne auch der Erythrozyten und Thrombozyten aus, lymphatische Leukämien betreffen die Lymphozyten und ihre Vorläuferzellen (Lymphoblasten). Akute Leukämien sind durch einen plötzlichen Ausbruch und eine sehr rasche Progredienz gekennzeichnet, während die Entwicklung und das Fortschreiten chronischer Leukämien langsamer und im Anfangsstadium häufig symptomarm erfolgt. Ohne Behandlung versterben Patienten mit

akuten Leukämien innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten, während Patienten mit chronischen Leukämien mehrere Jahre überleben können (ACS 2016c; NCI 2018).

Die ALL (ICD-10 Kode C91.0) betrifft Lymphoblasten, die sich aus lymphatischen Stammzellen ableiten, und führt zu einer erheblichen Störung der Blutbildung und damit zu Zytopenien aller drei Zellreihen (Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie). Zahlreiche Symptome der ALL werden durch diese Blutbildungsstörung verursacht, darunter insbesondere Abgeschlagenheit und Erschöpfung, Blutergüsse und Blutungen sowie eine massive Beeinträchtigung des Immunsystems mit Fieber und Infektionen. Weitere Symptome können durch eine Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) hervorgerufen werden, darunter Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krampfanfälle und Erbrechen (vgl. Tabelle 3-A) (ACS 2016b; Bassan et al. 2004; NCI 2018).

Tabelle 3-A: Klinisches Bild der ALL

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	Lymphknotenschwellungen, 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 (ZNS)	Neurologische Störungen	Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krämpfe, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühl, Beeinträchtigung des Sehvermögens
Quelle: ACS 2016b; Bassan et al. 2004; DGHO 2018; NCI 2018		

Aufgrund der explosionsartigen Vermehrung der Blasten entwickeln sich die Krankheitssymptome häufig binnen Tagen und gehen mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einher. Die meisten Patienten mit ALL suchen aufgrund der schwerwiegenden Symptome den ärztlichen Notdienst auf und die Erkrankung wird dann innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen nach Einsetzen der Symptome diagnostiziert. Einem auffälligen Befund einer Untersuchung des peripheren Bluts schließen sich in der Regel eine Knochenmarkaspiration / Biopsie sowie spezielle hämatologische Untersuchungen zur Feststellung des ALL-Subtyps und chromosomaler Aberrationen an; die Diagnose wird

bestätigt, wenn das Knochenmark  $\geq 20$  % Lymphoblasten enthält (NCCN 2018). Die Diagnose führt stets zur umgehenden stationären Aufnahme ins Krankenhaus.

### **Definition der Erkrankung**

Die ALL ist im Kindesalter (1 bis unter 18 Jahre) mit einem Anteil von etwa 80 % nicht nur die häufigste Leukämieform, sondern auch die häufigste Krebserkrankung insgesamt, die knapp 30 % aller Malignome in diesem Alter ausmacht (Bartram et al. 2012; Yiallourous 2018).

In Deutschland erkranken nach Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut pro Jahr etwa 500 Kinder und Jugendliche < 18 Jahren sowie etwa 500 Erwachsene neu an einer akuten lymphatischen Leukämie (ZfKD 2018a). Nach Anfrage beim ZfKD wurde die Einteilung der ALL-Patienten in Deutschland in die Altersgruppen von 0 bis 17 Jahren und > 18 Jahren zur Verfügung gestellt. Das Risiko einer Erkrankung an einer ALL ist dabei für Kinder zwischen zwei und fünf Jahren am höchsten (Moriyama et al. 2015; ZfKD 2018a).

Es wird davon ausgegangen, dass eine einzelne hämatopoetische Stammzelle der lymphatischen Reihe maligne transformiert ist und den Ursprung der Entwicklung eines leukämischen Klons darstellt. Diese maligne Transformation der lymphatischen Vorläuferzelle kann auf verschiedenen Differenzierungsebenen der Hämatopoese stattfinden. Im weiteren Verlauf kommt es zur Aktivierung von Onkogenen bzw. Deaktivierung von Anti-Onkogenen sowie zur Hemmung des natürlichen Zelltodes (Apoptose) der sich rasant vermehrenden unreifen lymphatischen Vorläuferzellen (Gallegos-Arreola et al. 2013; Gökbuget 2016; Gökbuget und Hoelzer 2014). Diese sogenannten lymphatischen Blasten oder Lymphoblasten breiten sich unkontrolliert sowohl im Knochenmark, im Blut, in allen lymphatischen (wie etwa Lymphknoten und Milz) und auch nicht-lymphatischen Organen (z. B. ZNS, Hoden etc.) aus. Funktionsfähiges Knochenmark sowie ausgereifte Blutzellen aller blutbildenden Zellreihen werden im Verlauf der Erkrankung mehr und mehr verdrängt (Panzytopenie). Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten (GMALL 2017; GPOH 2016; Pui et al. 2004).

### **Beschreibung des Evidenztransfers**

Die Darstellung des Zusatznutzens von Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand eines Evidenztransfers für die pädiatrische Population. Dieser basiert auf der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development* der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) (EMA 2016). Es besteht dadurch die Möglichkeit, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. In der aktuellen AM-NutzenV vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist, ist die Möglichkeit zu einem Evidenztransfer unter anderem für Patientenpopulationen gegeben, die von der Zulassung umfasst und in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind (BMG 2017b). Auch wurde bereits in mehreren Verfahren das Vorgehen der Extrapolation vom G-BA anerkannt (G-BA 2015, 2017, 2018).

Zudem wurde auf die gleichgerichteten Effekte bei der Behandlung der erwachsenen und pädiatrischen Population geachtet.

Die Grundlage des Evidenztransfers bildet die Evidenz für Blinatumomab in der erwachsenen Population (rezidierte oder refraktäre (r/r) Ph<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL), dargestellt mittels der internationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie 00103311 (TOWER), die die höchste Evidenzstufe für den medizinischen Zusatznutzen von Blinatumomab bei der Behandlung von Erwachsenen darstellt. Diese wird unterstützt durch die Evidenz aus der pädiatrischen Population anhand der Studie MT103-205, einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase I/II Studie, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche ab einem Jahr die beste verfügbare Evidenz darstellt.

Um einen Evidenztransfer durchführen zu können, muss die Vergleichbarkeit (*similarity*) zwischen Erwachsenen und Kindern bewiesen werden. Hierzu wurde anhand der drei folgenden Kriterien der EMA ein ausführlicher Nachweis der Vergleichbarkeit erbracht:

1. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
2. Das Krankheitsbild muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

Alle drei Kriterien werden im vorliegenden Nutzendossier ausführlich geprüft und können im Rahmen des vorliegenden Evidenztransfers als erfüllt angesehen werden:

### **Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar**

Wie in Modul 2 gezeigt, weist Blinatumomab in der pädiatrischen Population im vorliegenden Anwendungsgebiet den gleichen Wirkmechanismus auf wie in der Population der Erwachsenen. Auf Basis der verfügbaren Evidenz ist kein altersabhängiger Unterschied des Wirkmechanismus feststellbar.

### **Die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar**

Dieses Kriterium wird ausführlich in Modul 4 anhand patientenrelevanter Endpunkte geprüft und bestätigt.

### **Das Krankheitsbild im vorliegenden Anwendungsgebiet für Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar**

Zur Prüfung dieses Kriteriums wurde eine umfangreiche systematische Literaturrecherche durchgeführt, indem auf Basis von identifizierten Leitlinien alle relevanten Aspekte des Kriteriums in der Medline Datenbank untersucht wurden (vgl. Abschnitt 3.2.6).

Im vorliegenden Abschnitt wird dieses Kriterium für das Erkrankungsbild der Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist, anhand folgender fünf Kategorien ausführlich erläutert:

1. Ätiologie und Pathogenese
2. Subtypen der Erkrankung
  - nach Immunphänotyp
  - genetische Subtypen
3. Klinisches Bild
4. Krankheitsverlauf / Prognose
5. Therapiestruktur

Dabei wird jede Kategorie detailliert beschrieben und mit der erwachsenen Population verglichen. Die so geführte Gegenüberstellung des Erkrankungsbilds bei Erwachsenen und Kindern zeigt deutlich dessen Vergleichbarkeit. Das Kriterium der Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes ist im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllt.

### ***1. Vergleich der Ätiologie und Pathogenese der r/r ALL bei Kindern und bei Erwachsenen***

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern sind die Schlüsselfaktoren in der Pathophysiologie der ALL der monoklonale Ursprung durch Mutation einer unreifen lymphatischen Vorläuferzelle und die unkontrollierte Zellproliferation der maligne veränderten Lymphoblasten im Knochenmark. Die Entartung kann auf verschiedenen Stufen der Zellentwicklung stattfinden und verschiedene Untergruppen der Lymphozyten bzw. deren Vorstufen betreffen. Nahezu alle Formen der Leukämie sind mit typischen zytogenetischen oder molekularen Aberrationen verbunden, welche sehr häufig bei erkrankten Patienten gefunden werden und zu Störungen der Zelldifferenzierung, Zunahme proliferativer Funktionen bzw. Verlust von apoptotischen Mechanismen führen. Sie sind allerdings nicht alleinig für die Entstehung einer Leukämie ausreichend, es handelt sich vielmehr um ein multifaktorielles, noch nicht im Detail aufgeklärtes Geschehen (Kompetenznetz Leukämie 2014b).

Die typischen zytogenetischen oder molekularen Aberrationen können über alle Altersklassen hinweg erblich oder umweltbedingt sein oder zufällig auftreten (DGHO 2018; Yiallourou 2018). Durch die gestörten Reparaturmechanismen und das stark beeinträchtigte Immunsystem setzen sich diese malignen Veränderungen mit dem unkontrollierten Wachstum der Lymphoblasten im Knochenmark sowie schließlich in dem lymphatischen und nicht-lymphatischen Gewebe fort. Eine erbliche Komponente der Erkrankung legen Geschwisterstudien nahe, zusätzlich unterstützt durch Untersuchungen bei eineiigen Zwillingen. Hier zeigen Zwillingsgeschwister eines leukämiekranken Kindes ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Leukämie zu erkranken (Bender-Götze et al. 2003). Mehrere primär genetisch verursachte Krankheitsbilder wie beispielsweise die Trisomie 21 oder die Fanconi-Anämie scheinen mit

einem erhöhten Leukämierisiko assoziiert zu sein (Kompetenznetz Leukämie 2014b; Zwaan et al. 2010). Beispiele für eher seltene genetische Risikofaktoren sind das Bloom-Syndrom und die Ataxie-Telangiektasie (Alvarnas et al. 2015; Cangerana et al. 2017).

Numerische und strukturelle chromosomale Anomalien sind charakteristisch für die Entstehung der ALL sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Von Bedeutung sind z. B. die Aneuploidie (einzelne Chromosomen sind zusätzlich zum üblichen Chromosomensatz vorhanden oder fehlen), die Translokation (Verlagerung von Chromosomenabschnitten), Inversion (Drehung eines Chromosomenabschnitts) oder Deletion (Verlust von Chromosomenabschnitten) sowie Mutationen der DNA-Sequenz. Diese Anomalien sind bei Erwachsenen und Kindern in vergleichbaren Häufigkeiten nachweisbar (75 % bis 90 % der ALL-Fälle bei Kindern, 70 % bis 80 % der ALL-Fälle bei Erwachsenen) (Al Ustwani et al. 2016; Harrison 2009; Moorman et al. 2007; Mullighan 2012b).

Umweltbedingte mutagene Faktoren umfassen unter anderem die Belastung durch ionisierende Strahlung, Pestizide und bestimmte Lösungsmittel oder virale Erreger (Epstein Barr-Virus, Humanes Immundefizienz-Virus) (Alvarnas et al. 2015; Cangerana et al. 2017; DGHO 2018; Faderl et al. 2003; Terwilliger und Abdul-Hay 2017).

Meist bleibt jedoch unklar, warum genetische Veränderungen auftreten und warum sie bei manchen Erwachsenen oder Kindern zur Erkrankung führen und bei anderen nicht. Bei der Krankheitsentstehung spielen neben genetischen Faktoren auch äußere Einflüsse eine Rolle. Vermutlich müssen verschiedene Faktoren zusammenwirken, bevor eine ALL entsteht (DGHO 2018; Yiallourous 2018).

## ***2. a Vergleich der immunphänotypischen Subtypen der ALL bei Kindern und bei Erwachsenen***

Wie bei Erwachsenen wird die ALL auch bei den Kindern je nach Linienzugehörigkeit in den B- und T-Zelltyp eingeordnet, mit einer weiteren Unterteilung durch die Immunphänotypisierung in die Subtypen Pro-B, Common-B, Prä-B und reife B, bzw. Pro-T, Prä-T, Cortical T und Mature T. Die B-Vorläufer-ALL entspricht den Subtypen Pro-B, Common-B und Prä-B (Bene et al. 2011; GMALL 2017; GPOH 2016; Mannelli 2016).

Unter Berücksichtigung der relativen Häufigkeiten der immunphänotypischen Subtypen ist in beiden Populationen die B-Zell-Abstammung am häufigsten (Tabelle 3-B). Wie Tabelle 3-B zeigt, tritt die B-Vorläufer-ALL, die Gegenstand des vorliegenden Dokuments ist, mit vergleichbarer Häufigkeit bei Erwachsenen wie auch bei Kindern auf.

Tabelle 3-B: Relative Häufigkeiten immunphänotypischer Subtypen der ALL bei Erwachsenen und Kindern

Immunphänotypische Subtypen	Relative Häufigkeit	
	Kinder	Erwachsene
<b>B-Linien ALL</b>	82 bis 83 %	75 bis 76 %
B-Vorläufer	80 %	70 bis 72 %
<i>Pro-B</i>	5 %	11 bis 20 %
<i>common</i>	60 %	40 bis 49 %
<i>Prä-B</i>	15 %	10 bis 12 %
reife B	2 bis 3 %	4 bis 5 %
<b>T-Linien ALL</b>	15 %	24 bis 25 %
Quelle: Campana und Pui 2013; DGHO 2018; ELN 2006; GMALL 2017; Kompetenznetz Leukämie 2014a		

In der Gesamtbetrachtung treten bei Kindern wie auch bei Erwachsenen vergleichbare Häufigkeiten der Subtypen der B-ALL auf.

## **2. b Vergleich der genetischen Subtypen der ALL bei Kindern und bei Erwachsenen**

Chromosomale oder molekulare Aberrationen können bei ungefähr 75 % bis 90 % der Kinder und bei 70 % bis 80 % der Erwachsenen mit der B-Vorläufer-ALL identifiziert werden (Al Ustwani et al. 2016; Harrison 2009; Moorman et al. 2007; Mullighan 2012a).

Häufig sind diese charakteristisch für bestimmte phänotypische und klinische Ausprägungen und haben zum Teil eine prognostische Bedeutung. Sie geben außerdem Hinweise auf Gene, die in Zusammenhang mit der Pathogenese der Erkrankung stehen. Die Aberrationen betreffen an der Signaltransduktion, Transkriptionsregulation, Zellzykluskontrolle und/oder der Regulation der Apoptose beteiligte Gene bzw. deren Genprodukte. Die Veränderung einzelner Gene hat dabei komplexe Auswirkungen auf die Expression nachgeordneter Gene und davon abhängiger Regulationsmechanismen. Es ist davon auszugehen, dass für die maligne Entartung lymphatischer Vorläuferzellen mehrere genetische Aberrationen notwendig sind. Als Folge kommt es zu Störungen der Differenzierung, einer Zunahme proliferativer Funktionen bzw. dem Verlust von Mechanismen, die zur Apoptose führen. Diese Veränderungen bringen letztlich einen Überlebensvorteil für den malignen Klon und führen analog zu normalen lymphatischen Progenitorzellen zu einem Differenzierungsblock auf einer bestimmten Reifungsebene (DGHO 2018).

Insgesamt betrachtet treten chromosomale oder molekulare Aberrationen bei Erwachsenen und Kindern mit vergleichbarer Häufigkeit auf (Tabelle 3-C).

Tabelle 3-C: Chromosomale und molekulare Aberrationen bei ALL bei Erwachsenen und Kindern und deren prognostische Bedeutung bei Erstdiagnose

Zytogenetik/Gene	Population			
	Kinder		Erwachsene	
	Relative Häufigkeit	Prognostische Bedeutung	Relative Häufigkeit	Prognostische Bedeutung
Hypodiploidie	1 %	Ungünstig	2 %	Ungünstig
Hyperdiploidie	20 % bis 25 %	Günstig	7 %	Günstig
iAMP21	2 % <sup>a</sup>	Ungünstig <sup>a</sup>	0,5 % <sup>a</sup>	Ungünstig <sup>a</sup>
t(9;22) (q34.1;q11) - Philadelphia translokation-BCR-ABL1	2-4 %	Ungünstig	25 %	Ungünstig
t(12;21) (p13.2;q22), ETV6/RUNX1 translokation früher TEL/AML1	22-25 %	Günstig	2 %	Günstig
t(v;11q23) [eg, t(4;11), t(9;11)], t(11;19) MLL	8 %	Ungünstig <sup>c</sup>	10 %	Ungünstig
t(1;19) (q23;p13) TCF3-PBX oder E2A-PBX1	6 %	Standard	3 %	Ungünstig
BCR-ABL1-like (Philadelphia chromosome-like)	15 %	Ungünstig	10 % bis 30 %	Ungünstig
t(5;14) (q31;q32) IL3-IGH	< 1 %	Prognostische Bedeutung ist bisher nicht klar	< 1 %	Prognostische Bedeutung ist bisher nicht klar
t(8;14), t(2;8); t(8;22) c-MYC	2 %	Prognostische Bedeutung ist bisher nicht klar <sup>f</sup>	4 %	Ungünstig <sup>g</sup>
t(1;14) (p32;q11) TAL-1 <sup>b</sup>	7 %	Prognostische Bedeutung ist bisher nicht klar <sup>h</sup>	12 %	Keine Angabe
t(10;14) (q24;q11) HOX11 (TLX1) <sup>b</sup>	1 %	Keine Angabe	8 %	Günstig <sup>i,j</sup>
t(5;14) (q35;q32) HOX11L2 (TLX3) <sup>b</sup>	3 %	Prognostische Bedeutung ist bisher nicht klar <sup>h</sup>	1 %	Keine Angabe
t(11;14) (q11) [z. B. (p13;q11), (p15;q11)] TCR $\alpha$ und TCR $\delta$	10 % bis 20 %	Prognostische Bedeutung ist bisher nicht klar	20 % bis 25 %	Prognostische Bedeutung ist bisher nicht klar
ETP <sup>b</sup> Mehrere Gene	2 %	Ungünstig	2 %	Ungünstig
Ikaros IKZF1	12 % bis 17 %	Ungünstig <sup>d</sup>	25 % bis 35 %	Ungünstig <sup>e</sup>

Quelle: NCCN 2018, adaptiert

a: Najfeld 2013

b: Aberrationen, die ausschließlich bei T-Zell-ALL auftreten

c: Gulten et al. 2010

d: Mullighan et al. 2009

e: Yao et al. 2016

f: Loghavi et al. 2015

g: Moorman et al. 2007

h: Raimondi 2012

i: Bergeron et al. 2007

j: Ferrando et al. 2004

Die mit der Bildung des BCR-ABL Fusionsgens verbundene Translokation t(9;22) (Philadelphia-Chromosom) zeigt die hohe pathogenetische und prognostische Bedeutung einer einzelnen Aberration. Das BCR-ABL Fusionsgen lässt sich mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachweisen. Bei Vorliegen dieser Translokation wird ein Protein mit aberranter Tyrosinkinaseaktivität exprimiert, welches ursächlich mit der Entstehung der Ph/BCR-ABL-positiven ALL zusammenhängt. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ist diese Translokation mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Zudem haben sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten mit t(4;11) und t(11;19) sowie solche mit einer hypodiploiden ALL (< 46 Chromosomen) ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko (DGHO 2018; GPOH 2016).

Die häufigsten genetischen Subtypen bei Kindern sind die Hyperdiploidie (> 50 Chromosomen) und die Translokation t(12;21) bzw. das Fusionsgen TEL/AML1, welche mit einer günstigen Prognose assoziiert sind und jeweils eine Häufigkeit von ca. 25 % haben. Auch bei Erwachsenen sind eine Hyperdiploidie und t(12;21) mit einer günstigen Prognose assoziiert, bei einer relativen Häufigkeit von 7 % bzw. 2 %. Die häufigsten genetischen Subtypen bei Erwachsenen sind die Aberrationen von IKZF1, die Ph<sup>+</sup> ALL und die Ph-like ALL. Alle werden mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und treten mit einer Häufigkeit von ca. 50 %, 25 % bzw. 10 bis 30 % auf. Auch bei der pädiatrischen Population werden die Ph<sup>+</sup> ALL und die Ph-like ALL, die bei ca. 2 – 4 % bzw. 15 % der Kinder anzutreffen sind, mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (DGHO 2018; GPOH 2016).

Zu weiteren neuen, genetisch definierten Subgruppen, deren Bedeutung international diskutiert wird, gehören unter anderem Patienten mit IKAROS-Mutation, deren Prognose ebenfalls als ungünstig beschrieben ist. Diese weisen Tyrosinkinase-aktivierende Translokationen auf, deren Behandlung in Zukunft möglicherweise zusätzlich mit Tyrosinkinaseinhibitoren möglich ist. Diese Gruppe wird international, aufgrund des ähnlichen Genexpressionsprofils wie bei Patienten mit BCR / ABL-Fusion, auch als BCR/ABL-like bezeichnet (DGHO 2018; GPOH 2016).

Bei der ALL kommt die Molekulargenetik zusätzlich in der Überwachung des Ansprechens und der Remissionstiefe zum Einsatz: Mit entsprechenden Genproben können mit Hilfe der PCR-Technik auch bei subklinischer Persistenz oder Wiederauftreten des malignen Klons

T-Zell-Rezeptor- oder Immunglobulin-Gen-Rearrangements entdeckt werden (Nachweis von minimaler Resterkrankung, MRD). Diese werden zum Zeitpunkt der Diagnose individuell identifiziert (DGHO 2018; GPOH 2016).

### ***3. Vergleich des klinischen Bildes der r/r ALL bei Kindern und bei Erwachsenen***

Das klinische Bild bei rezidivierender oder refraktärer ALL unterscheidet sich nicht von dem klinischen Bild bei Erstdiagnose und ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar.

Zunächst treten in der Regel unspezifische Symptome im Rahmen der zunehmenden Knochenmarkinsuffizienz auf. Meist kommt es zu einer raschen Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit Thrombopenie (Petechien, Zahnfleischbluten, verlängerte Menstruationsblutungen usw.), Granulopenie (Infektionen) und Anämie (Blässe, Müdigkeit, Tachykardie usw.). Nicht selten weisen die Patienten bei der Diagnosestellung manifeste Blutungen oder Infektionen auf. Der Befall verschiedener Organe, z. B. Milz, Leber, ZNS und Niere, kann spezifische Symptome hervorrufen. Die Hepato-/Splenomegalie kann als Bauchtumor auffallen, zudem können sich vergrößerte Lymphknoten als Manifestation zeigen. Insbesondere bei Kindern können durch die Ausbreitung der Blasten in den Knochen auch Knochen- oder Gelenkschmerzen auftreten. Auch alle weiteren Organe können leukämisch infiltriert sein (Gökbuget 2017b; GPOH 2016; Kompetenznetz Leukämie 2014a; Yiallourou 2018).

Tabelle 3-D fasst das Krankheitsbild der ALL bei Erstdiagnose und im Rezidiv sowohl für Erwachsene als auch für Kinder zusammen. Die klinischen Manifestationen sowie deren primäre Ursache, die rasche Ausbreitung leukämischer Zellen, sind bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

Tabelle 3-D: Klinisches Bild der ALL bei Erstdiagnose und im Rezidiv bei Erwachsenen und Kindern

Befall	Zugrundeliegende Pathophysiologie	Symptome und Anzeichen des 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
Leber	Hepatomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominelle Schmerzen
Periphere Zirkulation	Leukozytose	-
Knochen und Gelenkbefall		Knochen- und Gelenkschmerzen
Geschlechtsorgane	Hoden	Schmerzfremde Vergrößerung des Hodens
Zentralnervensystem (ZNS)	Neurologische Störungen	Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krämpfe, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühl, Beeinträchtigung des Sehvermögens
Quelle: Alvarnas et al. 2015; DGHO 2018; Larson und Anastasi 2008; Mitchell et al. 2009		

#### 4. Vergleich des Krankheitsverlaufs bzw. der Prognose der r/r ALL bei Kindern und bei Erwachsenen

##### Prognosefaktoren

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern gelten vor allem das Alter, der Immunphänotyp, die initiale Leukozytenzahl, das Ansprechen auf die Therapie sowie die Ploidie und einige molekulargenetische Veränderungen als wichtigste Risikofaktoren. Daneben ist die Persistenz der MRD ein entscheidender, ungünstigster Prognosefaktor.

In Tabelle 3-E sind die Prognosefaktoren der ALL bei Erwachsenen und Kindern aufgeführt.

Tabelle 3-E: Ungünstige Prognosefaktoren der B-Vorläufer-ALL bei Erwachsenen und Kindern

Kategorie	Risikofaktor	
	Kinder	Erwachsene
Alter	< 1 Jahr, > 10 (> 14) Jahre	> 35 Jahre
Subtyp	-	pro-B
Hohe Leukozytenzahl	≥ 100.000/μl	> 30.000/μl
Ansprechen nach 7 Tagen Prednison Vortherapie (plus ith MTX)	> 1.000 Blasten/μl	> 1.000 Blasten/μl
Ansprechen auf initiale Induktionstherapie	≥ 5 % Blasten (Tag 33)	Zeit bis zur kompletten Remission > 3 Wochen nach Therapiebeginn
Zytogenetische / molekulare Aberrationen	t(9;22) t(4;11) Hypodiploidie	t(9;22) t(4;11) Hypodiploidie Komplex aberranter Karyotyp
Minimale Resterkrankung (MRD)	Positiv (> 10 <sup>-3</sup> ) nach 12 Wochen	Hohes MRD-Niveau nach Frühkonsolidierung MRD-Anstieg unter Therapie
MRD: Minimale Resterkrankung; t: Translokationen Quelle: Erwachsene: Bassan et al. 2009; DGHO 2018; Hoelzer et al. 2016; adaptiert Kinder: GPOH 2016; Hoelzer et al. 2016		

### Krankheitsverlauf

Obwohl etwa 80 bis 90 % der neu an ALL erkrankten erwachsenen Patienten in eine komplette Remission gebracht werden können, erreichen nur ca. 50 % dieser Patienten ein Langzeitüberleben (Jabbour et al. 2015). Bei Kindern und Jugendlichen mit ALL sind die Heilungschancen (Prognose) bei Neuerkrankung hingegen deutlich besser als bei Erwachsenen. Durch intensive, standardisierte Kombinationschemotherapien können etwa 80 bis 90 % der an ALL neu erkrankten Kinder und Jugendlichen geheilt werden (Bartram et al. 2012; Ceppi et al. 2014; Hunger und Mullighan 2015; Oskarsson et al. 2016; Yiallourous 2018).

Bedeutend schlechter ist allerdings in beiden Populationen die Prognose bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung. Rezidive treten bei ALL-Patienten meist innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Diagnosestellung und nur noch sehr selten nach fünf Jahren auf. Nur ca. 18 bis 45 % der erwachsenen, rezidivierten Patienten erzielen eine erneute Remission, die 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 5 bis 10 % (Gökbuget et al. 2016). Auch im Kindesalter sind die Heilungsaussichten bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung wesentlich ungünstiger als bei der Erstbehandlung. Etwa 90 der jährlich ungefähr 500 in Deutschland neu erkrankten Kinder und Jugendlichen mit ALL erleiden einen Krankheitsrückfall. Die Heilungsrate dieser Kinder beträgt nur noch 25 bis 40 % und ist damit zwar etwas höher als bei Erwachsenen, aber dennoch insgesamt sehr schlecht (Bartram et al. 2012; Yiallourous 2018). Frührezidive oder eine refraktäre Erkrankung, bei der eine Remission bei der Erstlinientherapie gar nicht erst erreicht werden kann, sind in beiden Populationen prognostisch besonders ungünstig (vgl. Tabelle 3-F).

Tabelle 3-F: 5-Jahres-Überlebensrate und Ansprechrate bei Kindern und Erwachsenen im ersten Rezidiv, in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Rezidivs

Zeitpunkt des 1. Rezidivs	5-Jahres-Überlebensrate		Ansprechrate	
	Kinder <sup>a</sup>	Erwachsene <sup>b</sup>	Kinder <sup>c</sup>	Erwachsene <sup>d</sup>
Sehr früh	25 %	-	78±6 %	
Früh	30 %	5 %	86±5 %	39 %
Spät	60 %	11 %	93±3 %	64 %

Quelle: Fielding et al. 2007; Gökbuget et al. 2012; Ko et al. 2010; Locatelli et al. 2012  
a: Sehr früh: < 18 Monate nach Diagnose; Früh: ≥ 18 Monate nach Diagnose und < 6 Monate nach 1. Therapieabschluss; Spät: ≥ 6 Monate nach 1. Therapieabschluss  
b: Früh: < 24 Monate nach CR1; Spät: > 24 Monate nach CR1  
c: Sehr früh: < 18 Monate nach Diagnose; Früh: 18 - 36 Monate nach Diagnose; Spät: ≥ 36 Monate nach Diagnose  
d: Früh: < 18 Monate nach CR1; Spät: > 18 Monate nach CR1

Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtert sich die Prognose nochmals erheblich. Während in der Erstlinie die meisten Patienten noch eine komplette Remission erzielen, sind die Ansprechraten ab dem zweiten Rezidiv bei Erwachsenen und Kindern gleichermaßen sehr niedrig (vgl. Tabelle 3-G).

Tabelle 3-G: Ansprechrate bei Erwachsenen und Kindern in Abhängigkeit von der Therapielinie

Therapielinie	Ansprechrate des jeweiligen therapeutischen Versuchs	
	Kinder	Erwachsene
2. Rezidiv	51%	21 %
3. oder weiteres Rezidiv	31 - 37 %	11 %

Quelle: Gökbuget et al. 2012; Gökbuget et al. 2016, 2016; Sun et al. 2018

Diese niedrigen Ansprechraten bei wiederholten Rezidiven übertragen sich in äußerst geringe Überlebenschancen. Bei Erwachsenen beträgt die Dauer des medianen Überlebens bei zweitem oder darauffolgendem Rezidiv nur etwa drei Monate, und die Langzeitüberlebensraten liegen lediglich bei ca. 5 % (Gökbuget et al. 2016). Eine ähnlich dramatische Überlebenssituation liegt auch bei Kindern mit wiederholt rezidivierter ALL vor. Nur wenige Daten sind hierzu veröffentlicht. Diese zeigen bereits im zweiten Rezidiv Langzeitüberlebensraten von nur 4 bis 27 % (Yamanaka et al. 2012).

Die Vergleichbarkeit des Krankheitsverlaufs im r/r Setting wird zudem bei der Betrachtung der relativen Häufigkeiten des Rezidivs nach Lokalisation bei Erwachsenen und Kindern deutlich. Hinsichtlich der am häufigsten betroffenen Regionen des Rezidivs sind sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen isolierte Knochenmark-Rezidive am häufigsten, gefolgt von Rezidiven in extramedullären Regionen und kombinierten Rezidiven (Befall des Knochenmarks und

extramedullären Regionen gleichzeitig) (vgl. Tabelle 3-H) (Ceppi et al. 2014; Fielding et al. 2007; Gökbüget et al. 2012; Oskarsson et al. 2016; Tallen et al. 2010).

Tabelle 3-H: Relative Häufigkeiten von Rezidiven bei Erwachsenen und Kindern nach Lokalisation

Lokalisation eines Rezidivs	Relative Häufigkeit	
	Kinder	Erwachsene
Isoliertes Knochenmark-Rezidiv	61 % bis 62 %	85 % bis 89 %
Isoliert extramedulläres Rezidiv	16 % bis 21 %	7 % bis 10 %
Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv	17 % bis 22 %	3 % bis 5 %
Quelle: Ceppi et al. 2014; Ceppi et al. 2016; Fielding et al. 2007; Gökbüget et al. 2012; Oskarsson et al. 2016, adaptiert		

### 5. Vergleich der Therapiestruktur der ALL bei Erwachsenen und bei Kindern

Auch die Therapiestruktur der ALL ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar. Bei Erstdiagnose wird eine Polychemotherapie in mehreren Phasen (Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie) über insgesamt ca. zwei Jahre verabreicht, sofern keine Stammzelltransplantation durchgeführt wird und es zu keinem Rückfall kommt (Yiallouros 2018). Die Therapie umfasst eine intensive Therapiephase mit vielen Klinikaufenthalten (ca. ein halbes Jahr) und eine eher gemäßigte, meist ambulante Therapiephase (ca. eineinhalb Jahre).

Die Induktionstherapie besteht aus einer besonders intensiven Chemotherapie, in der mehrere Medikamente zum Einsatz kommen. Sie zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit die Mehrzahl der Leukämiezellen zu vernichten, d. h. eine Remission herbeizuführen. Die Induktionstherapie dauert ca. fünf bis acht Wochen und findet in der Regel stationär statt.

Die darauf folgende, je nach Chemotherapieregime etwa zwei bis vier Monate dauernde Konsolidierungs- und Intensivierungstherapie, die ebenfalls zu größeren Teilen stationär durchgeführt wird, hat das Ziel, durch den Einsatz anderer Medikamentenkombinationen weitere Leukämiezellen zu vernichten und die Remission zu erhalten. Ein wichtiger Bestandteil dieser Therapiephase ist die vorbeugende (präventive) Behandlung des ZNS mittels intrathekaler Chemotherapie. Diese Behandlung soll verhindern, dass sich Leukämiezellen im Gehirn oder Rückenmark ansiedeln oder weiter ausbreiten. Unter dem Begriff der Konsolidationstherapie wird auch die Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation subsummiert, die insbesondere bei Erwachsenen bereits bei Erstdiagnose und Vorliegen von Hochrisikofaktoren durchgeführt wird.

In der sich anschließenden Reinduktionstherapie, einer ähnlich intensiven Phase wie die Induktionstherapie, werden Zytostatika-Kombinationen in hoher Dosierung verabreicht. Ziel ist, die Leukämiezellen vollständig zu zerstören und so das Risiko eines Krankheitsrückfalls zu minimieren. Die Dauer der gesamten Reinduktionsphase kann zwischen mehreren Wochen und Monaten dauern, wobei sich intensive Behandlungsphasen mit Chemotherapiepausen abwechseln.

An diese Therapiephase schließt sich zuletzt eine Erhaltungs- oder Dauertherapie an, die darauf ausgerichtet ist, durch eine möglichst lange Therapiedauer all jene Leukämiezellen zu vernichten, die trotz der intensiven Behandlung überlebt haben. Sie besteht aus einer milderen Chemotherapie und erfolgt vorwiegend ambulant; d. h. der Patient kann während dieser Therapiephase wieder zu Hause sein und, falls der Gesundheitszustand es zulässt, auch wieder das Berufsleben bzw. den Kindergarten- oder Schulbesuch fortsetzen. Die Dauertherapie wird so lange durchgeführt, bis die vorgesehene Gesamt-Therapiedauer von ca. zwei Jahren erreicht ist (DGHO 2018; GPOH 2016).

Auch bei r/r ALL ist die Therapiestruktur der ALL bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar. Durch eine Induktionstherapie wird eine erneute Remission angestrebt, an die sich bei Erwachsenen, wenn Alter und Allgemeinzustand es erlauben und wenn ein Spender gefunden werden kann, eine allogene Stammzelltransplantation anschließt. Pädiatrische Patienten mit günstigem Risikoprofil bzw. späten Rezidiven haben beim ersten Rezidiv, sofern sie gut auf die Induktionstherapie ansprechen, mit einer alleinigen Chemotherapie (Konsolidierung und Dauertherapie) eine vergleichsweise gute Heilungschance (DGHO 2018; GPOH 2016). Bei refraktärer Erkrankung oder Zweitrezidiv wird auch bei Kindern eine allogene Stammzelltransplantation angestrebt. Hinsichtlich der Medikamentenauswahl gibt es bei r/r ALL in beiden Populationen keine Standardtherapie. Bei der Therapieentscheidung spielen Vortherapie, Dauer der ersten Remission, Alter, Spenderverfügbarkeit, Subtyp und Verfügbarkeit von Strukturen für zielgerichtete Therapieansätze eine Rolle (DGHO 2018; Martin et al. 2012). Bei späten Erstrezidiven kann eine Wiederholung der initial wirksamen Induktionstherapie versucht werden. Frührezidive, mehrfache Rezidive oder eine refraktäre Erkrankung sind bei Erwachsenen und Kindern prognostisch besonders ungünstig und daher Domäne der Anwendung von neuen, gezielt wirksamen Substanzen (z. B. Blinatumomab), mit einem gänzlich anderen, in dieser Situation noch wirksamen, immunologischen Wirkmechanismus (DGHO 2018; GPOH 2016).

### **Gesamtfazit**

Die ALL hat als häufigste Form der Leukämie bei Kindern eine sehr hohe Relevanz hinsichtlich der Einführung von insbesondere im Rezidiv dringend benötigter neuer Therapiemöglichkeiten. Der Zusatznutzen von Blinatumomab in der pädiatrischen Population wurde dabei mittels eines Evidenztransfers auf Basis der Evidenz von Blinatumomab in der erwachsenen Population dargestellt. Der Vergleich des Krankheitsgeschehens bei Erwachsenen und Kindern erfolgte in den fünf dargestellten Kategorien:

- Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung
- Immunphänotypische und genetische Subtypen
- Klinisches Bild
- Krankheitsverlauf/Prognose
- Therapiestruktur

Die Ursache für die Entwicklung der ALL ist bis dato noch nicht umfassend aufgeklärt, weder bei Kindern noch bei Erwachsenen und ist fortlaufend Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen (Faderl et al. 2003; Larson und Anastasi 2008; Lo Nigro 2013; Terwilliger und Abdul-Hay 2017). Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen sind häufig zytogenetische oder molekulare Aberrationen identifizierbar, die eine Grundlage für die Entstehung der ALL geben und zu einer unkontrollierten Vermehrung maligner Lymphoblasten im Knochenmark führen. Nach derzeitigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis sind die Ätiologie und die Pathogenese der ALL bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar. Außerdem ist die Klassifikation der Erkrankung identisch, da diese aufgrund vergleichbarer Merkmale des Immunophänotyps und der Genetik der leukämischen Zellen eingeteilt werden. Auch das klinische Bild der ALL ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar. Trotz einzelner Unterschiede in den relativen Häufigkeiten der ALL-Subtypen und der Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs ist dabei auch der gleiche Trend des Krankheitsverlaufs zu erkennen. Der Krankheitsverlauf bzw. die Prognose der r/r ALL ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar schlecht. Ein erneutes Ansprechen auf eine Chemotherapie wird meist nicht mehr erreicht. Frührezidive, mehrfache Rezidive oder eine refraktäre Erkrankung sind in beiden Populationen prognostisch besonders ungünstig und mit äußerst geringen Langzeitüberlebenschancen assoziiert. Auch die Therapiestruktur bei r/r ALL ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar.

Die r/r ALL ist Domäne der Anwendung von neuen, gezielt wirksamen Substanzen (z. B. Blinatumomab) mit einem gänzlich anderen, in dieser Situation noch wirksamen, immunologischen Wirkmechanismus. Es konnte in allen Kategorien eine Vergleichbarkeit der populationspezifischen Ergebnisse zwischen Kindern und Erwachsenen festgestellt werden.

Die drei vorab definierten Kriterien der EMA für die Durchführung des Evidenztransfers sind somit erfüllt. Neben der hier dargestellten Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes gilt die Vergleichbarkeit auch auf Ebene des Wirkmechanismus des Arzneimittels (dargestellt in Modul 2 des Dossiers) sowie für die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit (dargestellt in Modul 4 des Dossiers). Folglich wird ein begründeter Evidenztransfer für die pädiatrische Population auf Basis der Evidenz für die erwachsene Population aufgezeigt.

### **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 akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. Die jährliche Inzidenzrate für ALL liegt bei etwa drei bis fünf Fällen pro 100.000 Kindern pro Jahr.

ALL ist stärker verbreitet als die akute myeloische Leukämie (AML) und macht etwa 80 % der pädiatrischen Leukämie-Fälle aus (Ries et al. 1999). Mit den heutigen Chemotherapie-Regimen als Erstlinientherapie erreicht der Großteil der neu diagnostizierten pädiatrischen Patienten mit ALL eine Remission und die Überlebensrate liegt bei ca. 80 bis 90 % (Bartram et al. 2012; Ceppi et al. 2014; Deutsches Kinderkrebsregister 2015; GPOH 2016; Hunger und Mullighan 2015; Oskarsson et al. 2016; Yiallourous 2018).

Allerdings tritt bei etwa 20 % der Kinder mit ALL ein Rezidiv auf (Bartram et al. 2012; Ceppi et al. 2014; GPOH 2012; Hunger und Mullighan 2015; Locatelli et al. 2012; Oskarsson et al. 2016). ALL im Rezidiv repräsentiert eine bedeutende Population der pädiatrischen Patienten mit einer Krebserkrankung. Nur neu diagnostizierte ALL-Fälle, Astrozytome und Neuroblastome treten häufiger auf. Trotz des Gesamterfolgs in der Behandlung von neu diagnostizierter ALL bleiben die Heilungsraten bei Kindern im Rezidiv gering (Martin et al. 2012). Dies bedeutet, dass die rezidierte ALL weiterhin die am weitesten verbreitete Todesursache in der pädiatrischen Onkologie ist (Smith et al. 2010). Eine Verbesserung der Behandlung für diese Kinder ist daher dringendst notwendig, da sich die Lebenserwartung eines von dieser schweren Erkrankung betroffenen Kindes dabei um Jahrzehnte reduziert (Katz et al. 2015). Darüber hinaus beträgt bei rezidivierter ALL im Kindesalter die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer unter einer Poly-Chemotherapie 65 Tage, leider häufig unmittelbar vom Tode gefolgt (Gaynon et al. 2001).

Die meisten pädiatrischen Patienten mit rezidivierender ALL (> 85 %) erreichen eine zweite Remission. Allerdings ist der Erhalt der Remission sehr viel schwieriger. Viele Kinder, bei denen einmal ein Rezidiv aufgetreten ist, rezidivieren erneut, einige versterben letztlich an der Erkrankung (Martin et al. 2012). Wie bei neu diagnostizierter ALL ist auch im Rezidiv das primäre Behandlungsziel, eine zweite komplette Remission zu erreichen. Dies erfolgt in der Regel mit einem intensiven Induktions-Polychemotherapie-Regime sowie einer Prophylaxe des ZNS mit intrathekaler Chemotherapie. Häufig werden bei der Rezidivtherapie nochmals die gleichen Chemotherapeutika eingesetzt, die bereits bei der Primärtherapie Anwendung fanden, so dass sich die Toxizitäten, die diese Medikamente verursachen, addieren. Dennoch erreicht der Großteil (ca. 94 %) der Patienten mit einem späten Knochenmark-Rezidiv und ca. 70 % bis 80 % der Patienten mit frühem Rezidiv eine erneute komplette Remission (Tabelle 3-I).

Tabelle 3-I: Remissionsinduktionsregime für das erste Knochenmark-Rezidiv

Studie	Induktionsregime	Rate der CR (in %)
<b>Frühes Rezidiv</b>		
COG AALL01P2 (2003–5)	Pred, VCR, PEG, DOX	68 ± 6
SJCRH R15 (1992–7)	ETO, DEX, Asp, VCR	75
ALL R3 (2003–9)	DEX, VCR, PEG, IDA or MIT	
ALL-REZ BFM 90 (1990–5)	DEX, MP, VCR, MTX, araC, Asp	83
<b>Spätes Rezidiv</b>		
COG AALL01P2 (2003–5)	Pred, VCR, PEG, DOX	96 ± 3
SJCRH R15 (1992–7)	ETO, DEX, Asp, VCR	92,0
ALL R3 (2003–9)	DEX, VCR, PEG, IDA or MIT	
ALL-REZ BFM 90 (1990–5)	DEX, MP, VCR, MTX, araC, Asp	94
araC: Cytarabin; Asp: Asparaginase; COG: Children's Oncology Group; CR: Komplette Remission; DEX: Dexamethason; DOX: Doxorubicin; ETO: Etoposid; IDA: Idarubicin; MIT: Mitoxantron; MP: Mercaptopurin; MTX: Methotrexat; PEG: PEG-Asparaginase; Pred: Prednison; VCR: Vincristin Quelle: Hijjiya et al. 2004; Martin et al. 2012; Parker et al. 2010; Raetz et al. 2008; Tallen et al. 2010		

Obwohl die meisten Patienten eine zweite Remission erreichen, bleibt die Herausforderung bestehen, diese Remission aufrechtzuerhalten. Ungefähr die Hälfte der Patienten mit spätem Rezidiv und etwa 2/3 der Patienten mit frühem Rezidiv erleiden irgendwann ein zweites Rezidiv (Tallen et al. 2010). Klassische Chemotherapeutika, die die Anzahl leukämischer Blasten reduzieren, können in hohen Remissionsraten resultieren, aber sind nicht effektiv in der Eliminierung einer minimalen Resterkrankung (MRD), was wiederum notwendig für den Erhalt der Remission ist. Die schlechten Therapieerfolge mit alleiniger Chemotherapie machen die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) für einige Patienten zu einer geeigneten Alternative. Der Einsatz der HSZT gegenüber einer Fortführung der (Konsolidierungs- und Erhaltungs-)Chemotherapie nach Erzielen einer erneuten Remission durch eine Induktionschemotherapie ist jedoch nicht klar definiert. Die meisten Experten sind sich einig, dass die Transplantation bessere Heilungschancen für Hochrisikopatienten bietet (z. B. Kinder mit frühem Knochenmark-Rezidiv) (Oskarsson et al. 2016). Bei fortgeführter Chemotherapie gibt es kein standardisiertes Chemotherapie-Regime. Patienten, die eine Remission erreichen und sich nicht einer HSZT unterziehen, setzen die Chemotherapie als Konsolidierung, Intensivierung und Erhaltungstherapie fort.

Neue Wirkstoffe werden dringend benötigt, um die immer noch sehr schlechten Therapieerfolge von Kindern mit ALL im Rezidiv zu verbessern und die langfristige, (Chemo)-Therapie-bedingte Morbidität (z.B. Sekundärmalignome, neurokognitive Defizite, Herzinsuffizienz, aseptische Osteonekrosen von Hüfte oder Knie, Infertilität) von überlebenden Kindern zu reduzieren (Pfister und Witt 2018).

Diese Wirkstoffe würden nicht nur dabei helfen, dass bis zu 10 % der Kinder, die letztendlich an dieser Erkrankung versterben, überleben könnten, sondern auch konventionelle Chemotherapeutika ersetzen, die langfristige Nebenwirkungen mit Einfluss auf die Lebensqualität der überlebenden Kinder haben.

Moderne Technologien haben es ermöglicht, spezifische Targets wie das Oberflächenantigen CD19 auf malignen Blasten zu identifizieren, die in Leukämie-Therapien verwendet werden können. Medikamente wie Blinatumomab können dazu beitragen, hohe Heilungsraten zu erzielen, während frühe und späte behandlungsbedingte Morbiditäten bei den betroffenen Kindern reduziert werden.

### 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 2018; Gökbuget 2011; Hoelzer et al. 2016; NCI 2015; RKI 2017). Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1 / 100.000 pro Jahr (DGHO 2018; RKI 2017). 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 2018).

Aufgrund hoher Mortalitätsraten und einem rapiden Krankheitsverlauf bei pädiatrischen Patienten mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidierten Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL entspricht die Prävalenz der Inzidenz. Zudem findet der Therapieversuch innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung statt und bietet damit eine validere Basis als die Verwendung der Prävalenz, die eine Überschätzung der jährlichen Fallzahlen bedeuten würde. Dies wird darüber hinaus durch eine retrospektive Kohortenstudie bei Erwachsenen bestätigt, welche bei Patienten mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidierten Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> 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). Bei Kindern ergibt sich ein ähnliches Bild; das mediane Überleben

pädiatrischer Patienten mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten ALL beträgt ebenfalls nur wenige Monate (Amgen 2015; Kuhlen et al. 2018; Martin et al. 2012).

Angesichts der eingeschränkten Verfügbarkeit von Registerdaten bzw. Annahmen für die deutsche Bevölkerung beim Krankheitsbild für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist, wurden für die Ermittlung der Inzidenz Daten aus der DGHO-Leitlinie, dem Robert Koch-Institut (RKI) und dem German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL-)Register herangezogen (DGHO 2018; GMALL 2017; Gökuşbuğ 2014; RKI 2017; ZfKD 2018a). 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 innerhalb dieser spezifischen Indikation orientiert sich generell an dem bereits im Rahmen der vorherigen Bewertungen von Blinatumomab bestätigten Vorgehen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG 2016, 2017) und wurde entsprechend angepasst und erweitert, um den epidemiologischen Spezifika der pädiatrischen Population Rechnung zu tragen (Amgen 2014b, 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 2010 bis einschließlich 2014 dargestellt. Diese Auswertung basiert auf den Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zur ALL (ICD-10 Kode C91.0).

Die Datenbank des Deutschen Kinderkrebsregisters wurde ebenfalls auf Eignung als Datengrundlage geprüft und für die Bestimmung der inzidenten Fallzahlen im Dossier berücksichtigt. Es konnte dabei festgestellt werden, dass sich zum einen die Fallzahlen des ZfKD für ALL-Patienten im Alter von 0 bis unter 18 Jahren nur minimal von den Fallzahlen des Deutschen Kinderkrebsregisters unterscheiden. Zum anderen werden die Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters an das ZfKD weitergeleitet und dort nochmals auf Vollständigkeit und Validität geprüft (ZfKD 2018b). Aus diesem Grund wurden die Daten des ZfKD für die folgende Auswertung als Grundlage herangezogen.

Bei der Selektion der Literatur wurde der Fokus auf Publikationen gesetzt, bei denen die Kinderpopulation und nicht die Erwachsenenpopulation untersucht wurde. Da es allerdings in Deutschland im Gegensatz zur Erwachsenenpopulation nur sehr wenige Untersuchungen zur Population der Kinder gibt, musste die Suche auf international verfügbare Publikationen erweitert werden, um sicherzustellen, dass es keine Vermischung von Erwachsenen- und Kinderdaten gibt, die zu einer Verzerrung der Patientenzahlen geführt hätte. Hinsichtlich der Neuerkrankungen aufgrund verschiedener immunologischer (z. B. B- vs. T-ALL und B-Vorläufer-ALL vs. reife B-ALL) oder zyto- und molekulargenetischer Subgruppen (z. B. Ph

vs. Ph<sup>+</sup> ALL) wird kein regionaler Unterschied angenommen, auch wenn es regionale Unterschiede beim Therapieerfolg hinsichtlich Ansprech- und Rückfallrate aufgrund unterschiedlicher Behandlungsprotokolle geben könnte. Aus diesen Gründen wurden Untersuchungen zur Kinderpopulation aus Deutschland präferiert, soweit diese verfügbar waren. Sofern diese nicht vorhanden waren, wurden zusätzlich internationale Untersuchungen berücksichtigt, solange die Kinderpopulation dabei im Fokus stand.

Zur Bestimmung der Zielpopulation wird in folgenden sechs Schritten vorgegangen:

1. Alterseingrenzung der ALL-Neuerkrankungsfälle
2. Ableitung der Inzidenzspanne
3. Patientenanteil mit B-Zell-ALL
4. Patientenanteil mit B-Vorläufer-ALL
5. Patientenanteil mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL
6. Patientenanteil mit refraktärer oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierter Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL

### ***1. Schritt: Bestimmung der ALL Neuerkrankungsfälle zwischen 2010 und 2014 und Differenzierung der relevanten Altersklassen***

Den Ausgangspunkt der nachfolgenden Herleitung der Patientenzahlen für die ALL (ICD-10 Kode C91.0) bilden die Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD), welches jährlich Inzidenz und Prävalenz von Krebserkrankungen in Deutschland berichtet.

Auf gesonderte Anfrage beim ZfKD wurden die Inzidenz-Daten der letzten fünf zur Verfügung stehenden Jahre von 2010 bis 2014, unterteilt nach den beiden Altersklassen 0 bis 17 Jahre und  $\geq 18$  Jahre bereitgestellt (vgl. Tabelle 3-J).

Tabelle 3-J: Anzahl der ALL-Patienten in Deutschland von 2010 bis 2014 nach Geschlecht und Altersklasse

	2010		2011		2012		2013		2014	
	Weiblich	Männlich								
<b>0 – 17 Jahre</b>	212	280	224	275	199	270	204	274	188	269
Summe 0 – 17 Jahre	492		499		469		478		457	
<b>≥ 18 Jahre</b>	216	311	249	303	252	272	246	294	242	309
Summe ≥ 18 Jahre	527		552		524		540		551	
<b>Gesamt</b>	428	591	473	578	451	542	450	568	430	578
<b>Summe</b>	1.019		1.051		993		1.018		1.008	
ALL: Akute lymphatische Leukämie Quelle: ZfKD 2018a										

## 2. Schritt: Bestimmung der oberen und unteren Inzidenzgrenze in der Altersklasse der Zielpopulation 1 bis 17 Jahre

Für die Berücksichtigung der Schwankungen hinsichtlich der Erkrankungsrate in Deutschland wird die höchste und niedrigste Anzahl an ALL-Patienten von 0 bis 17 Jahren innerhalb der letzten zur Verfügung stehenden fünf Jahre von 2010 bis 2014 verwendet.

Das bedeutet, dass für die untere Grenze 457 ALL-Patienten (Jahr 2014) und für die obere Grenze 499 ALL-Patienten (Jahr 2011) im Alter von 0 bis 17 Jahren anzusetzen sind (vgl. Tabelle 3-J).

Das Deutsche Kinderkrebsregister wird herangezogen, um den Anteil der 0 bis 1-Jährigen an den 0 bis 17-Jährigen zu ermitteln und damit die im Zulassungstext definierte Population abgrenzen zu können. Dabei werden die inzidenten Fallzahlen der Jahre 2009 bis 2015 verwendet, die in der Altersklasse der 0 bis 1-Jährigen 77 inzidente Fälle auswiesen (Deutsches Kinderkrebsregister 2016). Innerhalb dieses Zeitraums gab es insgesamt 3.356 inzidente Fälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahre. Der Anteil der ALL-Fälle bei 0 bis 1-Jährigen an der ALL-Fallzahl der 0 bis 17-Jährigen betrug 2,3 %. Folglich wurden von der unteren Grenze elf inzidente Fälle und von der oberen Grenze zwölf inzidente Fälle abgezogen, wodurch eine Untergrenze von 446 bzw. eine Obergrenze von 487 inzidenten Fällen für die im Zulassungstext definierte Population resultiert.

Für die weitere Differenzierung der ALL-Population werden unterschiedliche Literaturquellen herangezogen. Die Kalkulation der Patientenzahlen basiert auf der in Tabelle 3-J hergeleiteten

Spanne der Inzidenzzahlen, basierend auf der gesonderten Auswertung der Fallzahlen durch das ZfKD.

### **3. und 4. Schritt: Bestimmung des Patientenanteils mit B-Zell-ALL und B-Vorläufer-ALL**

Gemäß der American Cancer Society (ACS) und weiteren internationalen Publikationen liegt der Anteil von B-Zell ALL bei Kindern zwischen 80 % und 88 % (ACS 2016a; Ceppi et al. 2014; Cooper und Brown 2015; NCCN 2018; Pui et al. 2004). Dies bedeutet, dass jährlich 357 bis 429 Patienten in Deutschland im Kindesalter von 1 bis 17 Jahren an einer B-Linien ALL erkranken.

Innerhalb der B-Linien ALL stellt die B-Vorläufer-ALL mit 97 % bis 98 % die größte Subgruppe im Kindes- und Jugendalter dar (ACS 2016a; Pui et al. 1993). Bezogen auf die deutsche Population entspricht dies 346 bis 420 jährlich an einer B-Vorläufer-ALL erkrankten Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren (vgl. Tabelle 3-K).

### **5. Schritt: Bestimmung des minimalen und maximalen Patientenanteils mit Philadelphia-Chromosom-negativer und CD19-positiver ALL**

Eine weitere Differenzierung innerhalb der B-Vorläufer-ALL erfolgt anhand des Philadelphia-Chromosoms bzw. der Philadelphia-Chromosom-positiven oder -negativen ALL. Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten kommt es bei Kindern nur selten zu dieser Chromosomentranslokation. So ist basierend auf der Literatur davon auszugehen, dass zwischen 95 % und 98 % der B-Vorläufer-ALL Patienten im Kindesalter Philadelphia-Chromosom-negativ sind (Bassan et al. 2004; Cooper und Brown 2015; Koo 2011; Moorman 2012). Dies bestätigt unter anderem auch das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in seinen Clinical Practice Guidelines aus dem Jahr 2018 (NCCN 2018). Dies führt zu 329 bis 412 Patienten mit einer Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer ALL in Deutschland.

Das CD19-Molekül wird auf B-Lymphozyten vom Pro-B- bis zum reifen B Lymphozytenstadium und auf B-Zell-Malignomen wie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) exprimiert (Kantarjian et al. 2017); fast alle B-ALL-Patienten (nahezu 100 %) weisen eine starke CD19-Expression auf (Hoelzer 2011; Raponi et al. 2011). Die CD19-Expression beeinflusst das Endergebnis bei der Ableitung der Zielpopulation somit nur sehr geringfügig.

In Patientenzahlen für Deutschland ausgedrückt bedeutet dies 312 bis 412 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren, die jährlich an einer Philadelphia-Chromosom-negativen CD19-positiven B-Vorläufer-ALL erkranken.

**6. Schritt: Bestimmung des minimalen und maximalen Patientenanteils mit refraktärer oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener SZT rezidivierender Erkrankung**

Obwohl mit ca. 95 bis 98 % nahezu alle ALL-Patienten im Kindesalter zunächst auf die ALL-Therapie ansprechen und eine komplette Remission erreichen, erleiden 15 % bis 20 % dieser Patienten ein erstes Rezidiv und davon weitere 60 % bis 75 % ein zweites Rezidiv (Bartram et al. 2012; Ceppi et al. 2014; GPOH 2012; Hunger und Mullighan 2015; Locatelli et al. 2012; Oskarsson et al. 2016). Diese Eingrenzung ist vor dem Hintergrund des zugelassenen Indikationsgebietes notwendig, da Blinatumomab für die Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit refraktärer oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierter Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL zugelassen ist (Amgen 2019). Für die Patientenzahlen in Deutschland bedeutet dies zwischen 28 und 62 Patienten im Alter von 1 bis unter 18 Jahren, die jährlich an einem 1. und 2. Rezidiv einer Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL erkranken. Auf eine über das 2. Rezidiv hinausgehende Ausdifferenzierung wird verzichtet, da davon ausgegangen wird, dass Blinatumomab im Falle eines Rückfalls nicht ein weiteres Mal zur Anwendung kommt. Nur sehr wenige Patienten (2 bis 5 %) sind primär refraktär und sprechen nicht auf die Induktionstherapie an (Bartram et al. 2012; Schrappe et al. 2012; Sun et al. 2018). Dies entspricht weiteren 7 bis 21 Patienten im Alter von 1 bis unter 18 Jahren, die jährlich an einer refraktären Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL erkranken.

Patienten, die nach einer alloHSZT rezidiviert sind, wurden nicht separat in der Berechnung berücksichtigt, da diese Patienten bereits in den Rezidivanteilen enthalten sind. Bei Kindern wird eine alloHSZT frühestens im 1. Rezidiv angewendet. Kinder mit erneutem Rezidiv nach alloHSZT haben demnach mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten (Erstlinientherapie und 1. Rezidivtherapie) und sind somit bereits bei der Inzidenz berücksichtigt. Eine separate Erfassung der nach alloHSZT rezidivierten ALL würde zur Doppelberechnung der gleichen Kinder und damit einer Überschätzung führen.

Somit ergibt sich eine Spanne von insgesamt 35 bis 83 Patienten (28 bis 62 Patienten addiert mit 7 bis 21 Patienten) im Alter von 1 bis 17 Jahren, die jährlich in Deutschland an einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach alloHSZT rezidivierten Ph<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL erkranken (vgl. Tabelle 3-K).

Tabelle 3-K: Inzidenz der Zielpopulation bei Kindern in Deutschland

	Inzidenz		Spanne der %-Anteile	
	Min	Max	Min	Max
ALL, Datenjahre 2010 bis 2014, 1-17 Jahre <sup>a</sup>	446 <sup>b</sup>	487 <sup>c</sup>		
B-Linien ALL <sup>d</sup>	357	429	80 %	88 %
B-Vorläufer-ALL <sup>e</sup>	346	420	97 %	98 %
Philadelphia-Chromosom-negativ (Ph-) <sup>f</sup>	329	412	95 %	98 %
CD19-positiv (CD19+) <sup>g</sup>	312	412	95 %	100 %
1. Rezidiv <sup>h</sup>	47	82	15 %	20 %
2. Rezidiv <sup>i</sup>	28	62	60 %	75 %
Refraktär <sup>j</sup>	7	21	2 % (von 329)	5 % (von 412)
<b>Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist.</b>	35	83		
a: Deutsches Kinderkrebsregister 2016; ZfKD 2018a b: im Jahr 2014 c: im Jahr 2011 d: ACS 2016a; NCCN 2018; Pui et al. 1993; Pui et al. 2004 e: ACS 2016a; Pui et al. 1993 f: Bassan et al. 2004; Cooper und Brown 2015; Koo 2011; Moorman 2012; NCCN 2018 g: Hoelzer 2011; Raponi et al. 2011 h: Bartram et al. 2012; Ceppi et al. 2014; GPOH 2012; Hunger und Mullighan 2015; Locatelli et al. 2012; Oskarsson et al. 2016 i: Bartram et al. 2012 j: Bartram et al. 2012; Schrappe et al. 2012; Sun et al. 2018 ALL: Akute lymphatische Leukämie; HSZT: Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (Hematopoietic Stem Cell Transplantation); Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ				

Die herangezogenen Quellen zur Berechnung der Inzidenz sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und bilden diesen adäquat ab, da nicht von länderspezifischen Unterschieden bzgl. der Schritte 3 bis 5 ausgegangen wird.

*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.*

Im zeitlichen Verlauf zeigen sich für Deutschland für die ALL seit 2003 keine wesentlichen Veränderungen in den altersstandardisierten Inzidenzraten (Kraywinkel und Spix 2017). Diese Annahme basiert auf der Auswertung der Fallzahlen des ZfKD zur ALL zwischen den Jahren 2010 und 2014 (s. Tabelle 3-J) (ZfKD 2018a). Die mittlere jährliche Inzidenzrate dieser fünf Jahre betrug 479 ALL-Erkrankungen bei 0 bis 17-Jährigen und 539 ALL-Erkrankungen bei  $\geq 18$ -Jährigen, mit einer sehr geringen jährlichen Schwankungsbreite ( $< \pm 5\%$ ) und ohne Vorliegen einer Richtungstendenz.

### 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](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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Blinatumomab	35 bis 83	34 bis 79
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.*

Im Jahr 2016 gab es laut Statistischem Bundesamt 13,54 Mio. Kinder im Alter von 0 bis 17 Jahren in Deutschland (Destatis 2018). Davon waren laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 12,6 Mio. Kinder nach § 10 Abs. 2 und 4 SGB V Allg. Krankenvers. mitversichert.

Zudem waren nach § 10 Abs. 2 und 4 SGB V KV d. Rentner und Altenteiler 233.883 Kinder mitversichert (BMG 2017a). Dies resultiert in einem GKV-Anteil von 94,81 %, der im Weiteren für die exakte Eingrenzung der GKV-Population anzusetzen ist.

Unter dieser Berechnungsgrundlage erkrankten in Deutschland innerhalb des GKV-Systems jährlich ca. 34 bis 79 Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter an einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL.

### 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	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist.	Beträchtlich	34 bis 79
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). 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.*

#### **Beschreibung der Literaturrecherche**

Die vorliegende Recherche wurde durchgeführt, um die Subtypen, die Erscheinungsformen sowie den Verlauf der refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidierten Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL zwischen Erwachsenen und Kindern zu vergleichen. Die Anfangsrecherchen wurden zwischen April und Mai 2017 durchgeführt. Die vorliegende Recherche wurde am 30. November 2018 durchgeführt.

Es wurde eine Suche zur ALL nach deutschen Versorgungsleitlinien gemäß der (1) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der (2) Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (DGHO) sowie nach internationalen Leitlinien gemäß der (3) Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) und dem (4) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) durchgeführt.

In einem ersten Schritt wurden diese Leitlinien dazu genutzt, um eine klare Definition der Erkrankung zu formulieren und um zu ermitteln, welche Parameter (Krankheits- und Patientencharakteristika) einen bekannten und gängigen Einfluss im Krankheitsverlauf haben und daher in der klinischen Praxis für die Diagnose, die Stratifizierung und die Behandlung der Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern berücksichtigt werden.

Auf Basis der Bewertung der identifizierten relevanten Leitlinien aus dem ersten Schritt, die bei der Extrapolation berücksichtigt wurden, wurde eine Liste von Punkten erstellt, die beim Vergleich von Erwachsenen und Kindern von besonderem Interesse sind. Diese Liste enthält die Ätiologie und Pathogenese, Subtypen der Erkrankung (nach Immunphänotyp und nach

genetischen Subtypen), Prognosefaktoren, das klinische Bild, den Krankheitsverlauf/die Prognose und die Therapiestruktur.

Im Anschluss an die Auflistung der oben erwähnten Aspekte wurde die Medline Datenbank durchsucht. Die detaillierte Suchstrategie wird in Tabelle 3-L dargestellt.

Insgesamt wurden mittels der beschriebenen Suchstrategie 145 Treffer identifiziert. Die Titel und Abstracts der identifizierten Publikationen wurden überprüft und die Volltexte wurden nicht abgefragt, wenn: der Fokus auf nicht-B-Vorläufer-ALL oder auf Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph<sup>+</sup>) ALL lag, die Quelle nicht relevant für einen der definierten Aspekte war, der Volltext nicht verfügbar war oder eine nicht-nordamerikanische / europäische Population untersucht wurde. Die Recherche wurde durch eine manuelle Recherche auf der Suchplattform Google ergänzt, indem eine Kombination aus den obengenannten Suchbegriffen und der Prüfung der Literaturverzeichnisse in den daraus resultierenden Publikationen verwendet wurde.

Tabelle 3-L: Suchstrategie in der Medline Datenbank

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Pubmed	
<b>Datum der Suche</b>	30.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	2005-2018	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
1	(Acute lymphoblastic leukemia[Title]) OR acute lymphocytic leukemia[Title] OR acute lymphoid leukemia[Title])	8408
2	(relapse[Title/Abstract]) OR relapsed[Title/Abstract]) OR refractory[Title/Abstract]) OR refractory/relapsed[Title/Abstract])	140696
3	(CD19+[Title/Abstract] OR CD19*positive[Title/Abstract])	5951
4	1 AND 2 AND 3	145

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 30.11.2018 bei der AWMF und der onkopedia Internetseite (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>) mit dem Suchbegriff „Akute Lymphatische Leukämie / ALL“ nach einer Leitlinie für ALL im Kindesalter im Indikationsgebiet gesucht. Ergebnisse dieser Recherche waren neben den DGHO-Leitlinien auch die S1-Leitlinie für Kinder der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (DGHO 2012, 2018; GPOH 2016).

Für die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz wurden auf der Homepage des RKI ([http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs\\_node.html](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. Al Ustwani O., Gupta N., Bakhribah H. et al. 2016. *Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia*. *Critical reviews in oncology/hematology* 99 (March), S. 189–199.
2. Alvarnas J. C., Brown P. A., Aoun P. et al. 2015. *Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 13 (10), S. 1240–1279.
3. American Cancer Society (ACS) 2016a. *How Is Childhood Leukemia Classified?* Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>, abgerufen am: 18.04.2018.
4. American Cancer Society (ACS) 2016b. *Signs and Symptoms of Acute Lymphocytic Leukemia*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>, abgerufen am: 18.04.2018.
5. American Cancer Society (ACS) 2016c. *What Is Acute Lymphocytic Leukemia?* Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html>, abgerufen am: 18.04.2018.
6. 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) - Observational Research Study Report: 20120310 NCT02003612. Data on file.*
7. 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.*
8. Amgen 2015. *A Retrospective Pooled Analysis of Pediatric Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. Data on file.*
9. 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.*

10. Amgen 2019. *Fachinformation BLINCYTO®: Stand Januar 2019*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 25.01.2019.
11. Bartram C. R., Schrauder A., Köhler R. et al. 2012. *Akute lymphoblastische Leukämie bei Kindern: Therapiesteuerung durch den Nachweis von MRD (minimal residual disease). Übersichtsarbeit*. Deutsches Ärzteblatt 109 (40), S. 652–658.
12. Bassan R., Gatta G., Tondini C. et al. 2004. *Adult acute lymphoblastic leukaemia*. Critical reviews in oncology/hematology 2004 (50), S. 223–261.
13. 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.
14. Bender-Götze C., Walther J. U., Rampf U. et al. 2003. *Besonderheiten der akuten Leukämien im Kindesalter*, in: Hiddemann W. und Haferlach T. (Hrsg.), *MANUAL Leukämien myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*, 2. Aufl. Tumorzentrum München; W. Zuckerschwerdt Verlag München, München, S. 77–96.
15. Bene M. C., Nebe T., Bettelheim P. et al. 2011. *Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10*. Leukemia 25 (4), S. 567–574.
16. Bergeron J., Clappier E., Radford I. et al. 2007. *Prognostic and oncogenic relevance of TLX1/HOX11 expression level in T-ALLs*. Blood 110 (7), S. 2324–2330.
17. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017a. *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2016*. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2016.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf), abgerufen am: 18.04.2018.
18. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017b. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV): AM-NutzenV*.
19. Campana D. und Pui C.-H. 2013. *Diagnosis and Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Chapter 19*, in: Wiernik P. H. et al. (Hrsg.), *Neoplastic Diseases of the Blood*. Springer New York, New York, NY, S. 305–329.
20. Cangerana F. A. P., Mirra A. P., Dias de Oliveira M. d. R. L. et al. 2017. *Environmental Risk Factors and Acute Lymphoblastic Leukaemia in Childhood*. Revista Ciencias de la Salud 15, S. 129–144.
21. Ceppi F., Cazzaniga G., Colombini A. et al. 2014. *Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: Prediction and prevention*. Expert Review of Hematology 8 (1), S. 1–14.
22. Ceppi F., Duval M., Leclerc J.-M. et al. 2016. *Improvement of the Outcome of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Using a Risk-Based Treatment Strategy*. PloS one 11 (9), S. e0160310.

23. Cooper S. L. und Brown P. A. 2015. *Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Pediatric clinics of North America* 62 (1), S. 61–73.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2012. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Stand: Februar 2012. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 29.08.2016.
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie - C91.00: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Stand: Februar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/pdf/index.pdf>, abgerufen am: 09.03.2018.
26. Deutsches Kinderkrebsregister 2015. *Jahresbericht Annual Report 2015: 1980-2014*. Verfügbar unter: [http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/29942/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015\\_s.pdf](http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/29942/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015_s.pdf), abgerufen am: 25.10.2018.
27. Deutsches Kinderkrebsregister 2016. *Lymphatische Leukämien: Region: Deutschland, Zeitraum: 2009 bis 2015*. Verfügbar unter: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ergebnisse/auswertungen-im-detail/leukaemien/lymphatische-leukaemien/dall-u18.html>, abgerufen am: 16.03.2018.
28. European LeukemiaNet (ELN) 2006. *Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen: Projekt 6, Akute Lymphatische Leukämie*. Verfügbar unter: [https://www.leukemia-net.org/content/e77/e4342/e4343/e4417/infoboxContent4959/Pat\\_Manual\\_ALL\\_deutsch.pdf](https://www.leukemia-net.org/content/e77/e4342/e4343/e4417/infoboxContent4959/Pat_Manual_ALL_deutsch.pdf), abgerufen am: 10.10.2017.
29. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development*,
30. Faderl S., Jeha S. und Kantarjian H. M. 2003. *The Biology and Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Cancer* 98 (7), S. 1337–1354.
31. Ferrando A. A., Neuberg D. S., Dodge R. K. et al. 2004. *Prognostic importance of TLX1 (HOX11) oncogene expression in adults with T-cell acute lymphoblastic leukaemia*. *The Lancet* 363 (9408), S. 535–536.
32. 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.
33. Gallegos-Arreola M. P., Borjas-Gutiérrez C., Zúñiga-González G. M. et al. 2013. *Pathophysiology of Acute Lymphoblastic Leukemia: Chapter 03*, in: Mejia-Arangure J. M. (Hrsg.), *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic*. InTech, Rijeka, 44-73.

34. Gaynon P. S., Bostrom B. C., Hutchinson R. J. et al. 2001. *Duration of Hospitalization as a Measure of Cost on Children's Cancer Group Acute Lymphoblastic Leukemia Studies*. Journal of Clinical Oncology 19 (7), S. 1916–1925.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *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 - Propranolol*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Propranolol\\_2014-09-01-D-128\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_TrG.pdf), abgerufen am: 29.08.2018.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *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 – Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4456/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Vandetanib\\_D-270\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4456/2017-07-06_AM-RL-XII_Vandetanib_D-270_TrG.pdf), abgerufen am: 30.04.2018.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *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 – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4805/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Ledipasvir-Sofosbuvir-nAWG\\_D-304\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4805/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir-nAWG_D-304_TrG.pdf), abgerufen am: 30.04.2018.
38. 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](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html), abgerufen am: 03.05.2017.
39. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2012. *Beobachtungsstudie und Biobank: für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes – und Jugendalter*. Verfügbar unter: [https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e68518/e5358/download122069/ALLREZ\\_BFM\\_Beobachtungsstudie\\_Protokoll\\_ger.pdf](https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e68518/e5358/download122069/ALLREZ_BFM_Beobachtungsstudie_Protokoll_ger.pdf), abgerufen am: 13.12.2018.
40. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2016. *Akute lymphoblastische Leukämie – ALL im Kindesalter: S1 Leitlinie im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) - Langfassung. AWMF-Register Nr. 025/014*. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-014l\\_S1\\_Akute\\_lymphoblastische\\_Leukaemie\\_ALL\\_2016-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf), abgerufen am: 13.07.2017.

41. 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.
42. Gökbuget N. 2014. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL): Aktuelle Therapiekonzepte für die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen*. Verfügbar unter: [https://www.leukaemie-hilfe.de/nc/dlh-infoblaetter.html?tx\\_drblob\\_pi1%5BdownloadUid%5D=470](https://www.leukaemie-hilfe.de/nc/dlh-infoblaetter.html?tx_drblob_pi1%5BdownloadUid%5D=470), abgerufen am: 16.11.2017.
43. Gökbuget N. 2016. *Akute lymphatische Leukämie und lymphoblastische Lymphome: Kapitel 11.7*, in: Kreuzer K.-A. und Beyer J. (Hrsg.), *Hämatologie und Onkologie*, 2016. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 277–287.
44. Gökbuget N. 2017a. *Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen*. Dtsch med Wochenschr 142 (03), S. 170–175.
45. Gökbuget N. 2017b. *Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen*. Der Onkologe 23 (7), S. 522–531.
46. Gökbuget N., Dombret H., Ribera J.-M. et al. 2016. *International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica 101 (12), S. 1524–1533.
47. Gökbuget N. und Hoelzer D. 2014. *Akute lymphatische Leukämie*, in: Lehnert H. et al. (Hrsg.), *DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 1–11.
48. 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.
49. Gulten T., Yakut T., Gunes A. M. et al. 2010. *5' MLL Gene Deletion in a Case with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. Laboratory Medicine 41 (2), S. 83–86.
50. Harrison C. J. 2009. *Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia*. British journal of haematology 144 (2), S. 147–156.
51. Hijiya N., Gajjar A., Zhang Z. et al. 2004. *Low-dose oral etoposide-based induction regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse*. Leukemia 18 (10), S. 1581–1586.
52. Hoelzer D. 2011. *Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology) 2011, S. 243–249.
53. 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 (Suppl.5), S. v69-82.
54. Hunger S. P. und Mullighan C. G. 2015. *Acute Lymphoblastic Leukemia in Children*. N Engl J Med 373 (16), S. 1541–1552.

55. 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](https://www.iqwig.de/download/G15-15_Blinatumomab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf), abgerufen am: 13.12.2018.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Blinatumomab - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V (Ablauf Befristung) - Version 1.0: IQWiG-Berichte – Nr. 539 (Auftrag: G17-04)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15\\_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Blinatumomab-D-289.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-289.pdf), abgerufen am: 13.12.2018.
57. Jabbour E., O'Brien S., Konopleva M. et al. 2015. *New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer* 121 (15), S. 2517–2528.
58. Kantarjian H. M., Stein A. S., Gökbüget N. et al. 2017. *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*. *New England Journal of Medicine* 376 (9), S. 836–847.
59. Katz A. J., Chia V. M., Schoonen W. M. et al. 2015. *Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden*. *Cancer causes & control : CCC* 26 (11), S. 1627–1642.
60. Ko R. H., Ji L., Barnette P. et al. 2010. *Outcome of Patients Treated for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium Study*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (4), S. 648–654.
61. Kompetenznetz Leukämie 2014a. *Akute lymphatische Leukämie (ALL): Ursachen und Häufigkeit*. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>, abgerufen am: 27.06.2018.
62. Kompetenznetz Leukämie 2014b. *Genetische Ursachen*. Verfügbar unter: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/ursachen/genetische\\_ursachen](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/ursachen/genetische_ursachen), abgerufen am: 27.06.2018.
63. Koo H. H. 2011. *Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood*. *Korean J Pediatr* 54 (3), S. 106–110.
64. Kraywinkel K. und Spix C. 2017. *Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland*. *Der Onkologe* 23 (7), S. 499–503.
65. Kuhlen M., Willasch A. M., Dalle J.-H. et al. 2018. *Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial*. *British journal of haematology* 180 (1), S. 82–89.
66. Larson R. A. und Anastasi J. 2008. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification: Chapter 7*, in: Estey E. H. et al. (Hrsg.), *Acute Leukemias*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 109–118.

67. Lo Nigro L. 2013. *Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Journal of pediatric hematology/oncology 35 (4), S. 245–252.
68. Locatelli F., Schrappe M., Bernardo M. E. et al. 2012. *How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood 120 (14), S. 2807–2816.
69. Loghavi S., Kutok J. L. und Jorgensen J. L. 2015. *B-acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma*. American journal of clinical pathology 144 (3), S. 393–410.
70. Mannelli F. 2016. *Immunophenotyping of Acute Leukemias – From Biology to Clinical Application: Chapter 6*, in: Schmid I. (Hrsg.), *Flow Cytometry - Select Topics*. InTech, Rijeka, 115-130.
71. Martin A., Morgan E. und Hijiya N. 2012. *Relapsed or Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia*. Pediatric Drugs 14 (6), S. 377–387.
72. Mitchell C., Hall G. und Clarke R. T. 2009. *Acute leukaemia in children: diagnosis and management*. BMJ 338, S. 1491–1495.
73. Moorman A. V. 2012. *The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia*. Blood 26 (3), S. 123–135.
74. Moorman A. V., Harrison C. J., Buck G. A. N. 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.
75. Moriyama T., Relling M. V. und Yang J. J. 2015. *Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood 125 (26), S. 3988–3995.
76. Mullighan C. G. 2012a. *Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. The Journal of Clinical Investigation 122 (10), S. 3407–3415.
77. Mullighan C. G. 2012b. *The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia*. Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2012 (1), S. 389–396.
78. Mullighan C. G., Su X., Zhang J. et al. 2009. *Deletion of IKZF1 and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia*. N Engl J Med 360 (5), S. 470–480.
79. Najfeld V. 2013. *Conventional and molecular cytogenetic basis of hematologic malignancies: Chapter 54*, in: Hoffman R. et al. (Hrsg.), *Hematology: Diagnosis and Treatment - E-Book*. Elsevier Health Sciences, S. 728–780.
80. 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/aly1.html>, abgerufen am: 10.02.2017.
81. National Cancer Institute (NCI) 2018. *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version*. Verfügbar unter:

<https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>, abgerufen am: 18.04.2018.

82. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 1.2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf), abgerufen am: 28.03.2018.
83. Oskarsson T., Söderhäll S., Arvidson J. et al. 2016. *Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome*. *Haematologica* 101 (1), S. 68–76.
84. Parker C., Waters R., Leighton C. et al. 2010. *Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial*. *The Lancet* 376 (9757), S. 2009–2017.
85. Pfister S. und Witt O. 2018. *Medical need: Medikamente für krebskranke Kinder: Perspektiven der Onkologie*. *Deutsches Ärzteblatt* 2018 (1), S. 16–21.
86. Pui C.-H., Behm F. G. und Crist W. M. 1993. *Clinical and Biologic Relevance of Immunologic Marker Studies in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Blood* 82 (2), S. 343–362.
87. Pui C.-H., Relling M. V. und Downing J. R. 2004. *Acute Lymphoblastic Leukemia*. *The New England journal of medicine* 350 (15), S. 1535–1548.
88. Raetz E. A., Borowitz M. J., Devidas M. et al. 2008. *Reinduction Platform for Children With First Marrow Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study*. *Journal of Clinical Oncology* 26 (24), S. 3971–3978.
89. Raimondi S. C. 2012. *Cytogenetics of acute leukemias*, in: Pui C.-H. (Hrsg.), *Childhood leukemias*. Cambridge University Press, Cambridge, S. 135–167.
90. Raponi S., Propris M. S. de, Intoppa S. et al. 2011. *Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases*. *Leukemia & lymphoma* 52 (6), S. 1098–1107.
91. Ries L., Smith M. und Gurney J. 1999. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. NIH Pub.No. 99-4649*. Bethesda, MD : National Cancer Institute, SEER Program, 1999.
92. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. *Krebs in Deutschland 2013/2014: 11. Ausgabe, 2017*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 14.01.2019.
93. Schrappe M., Hunger S. P., Pui C.-H. et al. 2012. *Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia*. *The New England journal of medicine* 366 (15), S. 1371–1381.

94. Smith M. A., Seibel N. L., Altekruze S. F. et al. 2010. *Outcomes for Children and Adolescents with Cancer: Challenges for the Twenty-First Century*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 28 (15), S. 2625–2634.
95. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. *Ab 2011: Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011*. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Methoden/Zensus\\_/Zensus.html](https://www.destatis.de/DE/Methoden/Zensus_/Zensus.html), abgerufen am: 9.5.2018.
96. Sun W., Malvar J., Sposto R. et al. 2018. *Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study*. Leukemia 2018 (1), S. 1–10.
97. Tallen G., Ratei R., Mann G. et al. 2010. *Long-Term Outcome in Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia After Time-Point and Site-of-Relapse Stratification and Intensified Short-Course Multidrug Chemotherapy: Results of Trial ALL-REZ BFM 90*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 28 (14), S. 2339–2347.
98. Terwilliger T. und Abdul-Hay M. 2017. *Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update*. Blood cancer journal 7 (6), S. e577.
99. Yamanaka J., Bon V., Schrauder A. et al. 2012. *Risk Factors, Treatment and Outcome of 2nd Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Results of the ALL-REZ BFM Registry: Abstract*. Blood 120 (21), S. 668.
100. Yao Q.-M., Liu K.-Y., Gale R. P. et al. 2016. *Prognostic impact of IKZF1 deletion in adults with common B-cell acute lymphoblastic leukemia*. BMC Cancer 16, S. 269–276.
101. Yiallouros M. 2018. *Akute lymphoblastische Leukämie (ALL): Kurzinformation Kinderkrebsinfo*. Verfügbar unter: [https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinformation26102018-Header\\_ger.pdf](https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinformation26102018-Header_ger.pdf), abgerufen am: 13.12.2018.
102. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2018a. *ALL - Anzahl der Neuerkrankungen von 2010 bis 2014. Data on file*.
103. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2018b. *Das ZfKD*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/zfkd\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/zfkd_node.html), abgerufen am: 18.04.2018.
104. Zwaan C. M., Reinhardt D., Hitzler J. et al. 2010. *Acute leukemias in children with Down syndrome*. Hematology/oncology clinics of North America 24 (1), S. 19–34.

### 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	Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	In Zyklen	<u>Induktionstherapie:</u> 2 Zyklen <sup>a,b</sup>	28 Tage pro Zyklus
			<u>Ggf. Konsolidierungstherapie:</u> 1 bis 3 weitere Zyklen <sup>a</sup>	
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 2 Zyklen BLINCYTO® erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO® als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2019). Basierend auf den Zulassungsstudien für pädiatrische bzw. erwachsene Patienten sowie bisherigen Markterfahrungen in der Behandlung erwachsener Patienten stellt die Einleitung einer Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar (vgl. Tabelle 3-M).</p> <p>b: Laut Fachinformation ist zu Behandlungsbeginn eine stationäre Behandlung für mindestens 9 Tage und zu Beginn des Zyklus 2 für mindestens 2 Tage empfohlen (Amgen 2019). Die Dauer des stationären Aufenthalts ist abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten.</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie</p>				

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

### **Die Behandlungsdauer mit Blinatumomab gemäß Fachinformation und gemäß Versorgungsrealität**

#### ***Behandlungsdauer gemäß Fachinformation***

Die Angaben in Tabelle 3-3 für Blinatumomab basieren auf der aktuellen Fachinformation (Amgen 2019).

Ein Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion (mittels einer Infusionspumpe) mit kontinuierlicher Flussrate, gefolgt von einem behandlungsfreien Intervall von 14 Tagen. Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu zwei Zyklen BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach zwei Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu drei weiteren Zyklen BLINCYTO<sup>®</sup> als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2019).

### ***Behandlungsdauer gemäß Versorgungsrealität***

Die bisherigen Erfahrungen mit Blinatumomab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph<sup>-</sup> 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 Versorgungsrealität wird durch die pädiatrische Zulassungsstudie MT103-205 widerspiegelt. Relevant für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Beteiligung von zehn Studienzentren in Deutschland, bei insgesamt 26 an der Studie teilnehmenden Zentren in Europa und USA (Amgen 2015a; Stackelberg et al. 2016). Der Prozentsatz aller Patienten, die einen weißen ethnischen Hintergrund hatten, war mit 87,3 % im 5/15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Full-Analysis-Set (FAS), welches N=70 Patienten umfasst und alle Patienten einschließt, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten (entspricht der Intent-to-treat (ITT)-Population), am höchsten. Ein hoher Anteil der Patienten in der Studie MT103-205 wurde in Europa behandelt, mit einem Gesamtanteil von 68,6 % der Patienten im 5/15 µg/m<sup>2</sup>/Tag FAS (Amgen 2015b).

Die in Tabelle 3-M dargestellten Patientenanteile in Bezug auf die Anzahl begonnener Therapiezyklen beruhen auf dem 5/15 µg/m<sup>2</sup>/Tag FAS der Studie MT103-205. Diese Übersicht zeigt, dass lediglich 11,4 % der Patienten überhaupt eine Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab begonnen haben. Ein vierter bzw. fünfter Therapiezyklus wurde nur von 4,3 % der Patienten begonnen. Die mittlere Anzahl von 1,5 Behandlungszyklen, entsprechend 42 Behandlungstage, unterstreicht die Tatsache, dass in der Versorgungsrealität die zu erwartende mittlere Behandlungsdauer mit Blinatumomab deutlich unterhalb der rechnerischen Obergrenze von maximal fünf Zyklen gemäß FI liegt (Amgen 2019). Der dargestellte Patientenanteil pro Zyklus stellt zudem eine potenzielle Überschätzung der Therapiedauer dar, da hierbei auch Patienten berücksichtigt wurden, die den entsprechenden Behandlungszyklus nicht vollständig erhalten hatten, sondern die Therapie vorzeitig beendeten. Werden hingegen nur abgeschlossene Behandlungszyklen betrachtet, reduziert sich die mittlere Anzahl an Behandlungszyklen von 1,5 auf 1,1. Daher werden für die Berechnung der Kosten gemäß Versorgungsrealität die Kosten der potentiellen Konsolidierungstherapie, bestehend aus drei weiteren Behandlungszyklen, nicht berücksichtigt und stattdessen die mittlere Zyklenzahl von 1,5 für die Kostenberechnungen gemäß angenommener Versorgungsrealität verwendet.

Tabelle 3-M: Therapiezyklen mit Blinatumomab in der relevanten klinischen Studie

Zyklus	Patientenanteil in Studie MT103-205 (FAS, N=70)		Mittlere Anzahl von Behandlungszyklen mit Blinatumomab gemäß Fachinformation
	n	n / N	
Zyklus 1	70	70 / 70	1,5
Zyklus 2	23	23 / 70	
Zyklus 3	8	8 / 70	
Zyklus 4	3	3 / 70	
Zyklus 5	3	3 / 70	
FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten im FAS, die den jeweiligen Zyklus begonnen haben; N: Anzahl der Patienten im FAS Quelle: (Amgen 2015b)			

*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	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.	In Zyklen	<u>Induktionstherapie:</u> 56 Tage (2 Zyklen) <sup>a,b</sup>
			<u>Ggf. Konsolidierungstherapie:</u> weitere 28 bis 84 Tage (1 bis 3 weitere Zyklen) <sup>a,b</sup>
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: Die ermittelten Behandlungstage beruhen auf den Angaben der Fachinformation, wonach für jeden Behandlungszyklus 28 Behandlungstage berechnet werden (Amgen 2019). Diese Angaben umfassen sowohl den ambulanten als auch stationären Einsatz, die Angaben könnten eine Überschätzung darstellen.</p> <p>b: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen BLINCYTO® erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO® als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2019). Basierend auf den Zulassungsstudien für pädiatrische bzw. erwachsene Patienten sowie bisherigen Markterfahrungen in der Behandlung erwachsener Patienten stellt die Einleitung einer Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar (vgl. Tabelle 3-M).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie</p>			

### 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.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.	<u>Induktionstherapie:</u> 56 Tage (2 Zyklen) <sup>a,b</sup>	Zyklus 1: ≥45 kg: 9 µg/Tag für die Behandlungstage 1 bis 7; 28 µg/Tag für die Behandlungstage 8 bis 28	Zyklus 1: <45 kg: 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag für die Behandlungstage 1 bis 7; 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag für die Behandlungstage 8 bis 28	27 <sup>e</sup> bis 52 <sup>d</sup> DSF
<u>Ggf. Konsolidierungstherapie:</u> weitere 28 bis 84 Tage (1 bis 3 weitere Zyklen) <sup>a,b</sup>		Zyklus 2: ≥45 kg: 28 µg/Tag	Zyklus 2: <45 kg: 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag		
≥45 kg: 28 µg/Tag		<45 kg: 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag	14 <sup>e</sup> bis 84 <sup>f</sup> DSF		
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-	-
a: Die ermittelten Behandlungstage beruhen auf den Angaben der Fachinformation, wonach für jeden Behandlungszyklus 28 Behandlungstage berechnet werden (Amgen 2019). Diese Angaben umfassen sowohl den ambulanten als auch stationären Einsatz, die Angaben könnten eine Überschätzung darstellen.					

b: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen BLINCYTO® erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO® als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2019). Basierend auf den Zulassungsstudien für pädiatrische bzw. erwachsene Patienten sowie bisherigen Markterfahrungen in der Behandlung erwachsener Patienten stellt die Einleitung einer Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar (vgl. Tabelle 3-M).

c: In den ersten zwei Behandlungszyklen kommen gemäß Fachinformation bei Patienten mit einer Körperoberfläche von 0,5 – 1,0 m<sup>2</sup> und einem Körpergewicht <45 kg 27 DSF zum Einsatz. Gemäß Fachinformation ergibt sich eine Dosis von bis zu 5,0 µg/Tag, entsprechend 2 DSF für die Behandlungstage 1 bis 7, bzw. 0,29 DSF pro Tag. Für die restlichen 21 Behandlungstage in Zyklus 1 und die 28 Behandlungstage in Zyklus 2 ergibt sich eine Dosis von bis zu 15,0 µg/Tag, entsprechend 11 DSF für die Behandlungstage 8 bis 28 und 14 DSF im Zyklus 2, bzw. 0,51 DSF/Tag. Bei Patienten mit einer Körperoberfläche von ≥1,0 m<sup>2</sup> und einem Körpergewicht <45 kg kommen wiederum 39 DSF zum Einsatz. Gemäß Mikrozensus 2013 liegt die maximale Durchschnittskörperoberfläche bei Patienten mit einem Körpergewicht <45 kg bei 1,33 m<sup>2</sup>. Gemäß Fachinformation ergibt sich daraus eine Dosis von bis zu 6,7 µg/Tag, entsprechend 2 DSF für die Behandlungstage 1 bis 7, bzw. 0,29 DSF pro Tag. Für die restlichen 21 Behandlungstage in Zyklus 1 und die 28 Behandlungstage in Zyklus 2 ergibt sich eine Dosis von bis zu 20,0 µg/Tag, entsprechend 16 DSF für die Behandlungstage 8 bis 28 und 21 DSF im Zyklus 2, bzw. 0,75 DSF/Tag (Amgen 2019).

d: In den ersten zwei Behandlungszyklen kommen bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥45 kg 52 DSF zum Einsatz. Laut Fachinformation erhalten Patienten in den ersten 7 Tagen des ersten Behandlungszyklus 3 DSF bzw. 0,43 DSF pro Tag. Für die Behandlungstage 8 bis 28 erhalten die Patienten 21 DSF und für Zyklus 2 28 DSF, bzw. 1 DSF/Tag (Amgen 2019).

e: Für die weiteren 1 bis 3 Behandlungszyklen kommen bei Patienten mit einer Körperoberfläche von 0,5 – 1,0 m<sup>2</sup> und einem Körpergewicht <45 kg 14 DSF pro Zyklus zum Einsatz. Gemäß Fachinformation ergibt sich eine Dosis von bis zu 15,0 µg/Tag, entsprechend 14 DSF bzw. 0,51 DSF/Tag. Bei Patienten mit einer Körperoberfläche von ≥1,0 m<sup>2</sup> und einem Körpergewicht <45 kg kommen für die weiteren 1 bis 3 Behandlungszyklen wiederum 21 DSF pro Zyklus zum Einsatz. Gemäß Fachinformation ergibt sich eine Dosis von bis zu 20,0 µg/Tag, entsprechend 21 DSF bzw. 0,75 DSF/Tag (Amgen 2019).

f: Für die weiteren 1 bis 3 Behandlungszyklen kommen bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥45 kg 28 DSF pro Zyklus bzw. 1 DSF/Tag zum Einsatz.

ALL: Akute lymphatische Leukämie; DDD: Defined Daily Dose; DSF: Durchstechflasche; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; µg: Mikrogramm

*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).*

### **Der Verbrauch mit Blinatumomab gemäß Fachinformation und gemäß Versorgungsrealität**

#### ***Verbrauch gemäß Fachinformation***

Laut Fachinformation wird für den Behandlungsbeginn ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten neun Tage des ersten Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus empfohlen. Alle weiteren Behandlungen können ambulant durchgeführt werden (Amgen 2019). Der stationäre Aufenthalt zu Behandlungsbeginn dient der engmaschigen Überwachung beispielsweise bezüglich eines Zytokinfreisetzungssyndroms. 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 der Fachinformation von Blinatumomab (Amgen 2019) im ambulanten und stationären Versorgungssetting.

Gemäß der Fachinformation wird Blinatumomab in Abhängigkeit von Körpergewicht ( $\geq 45$  kg,  $< 45$  kg) dosiert. Bei Patienten mit einem Körpergewicht  $< 45$  kg basiert die Dosierung zudem auf der Körperoberfläche (KOF) (Amgen 2019). Die Berechnungsgrundlage für die KOF wurde dem Mikrozensus 2013 entnommen (Statistisches Bundesamt 2013). Dabei wurden geschlechtsunabhängig ein durchschnittliches Körpergewicht und eine durchschnittliche Körpergröße für alle relevanten Altersgruppen herangezogen. Die KOF in  $m^2$  pro Altersgruppe wird auf Basis dieser Daten und der Formel von Dubois & Dubois (Dubois und Dubois 1916) berechnet:

$$\text{KOF (m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht}^{0,425} \text{ (kg)} * \text{Körpergröße}^{0,725} \text{ (cm)} * 0,007184$$

Diese Methode wurde in der Vergangenheit sowohl von dem G-BA als auch dem IQWiG akzeptiert (vgl. u.a. das Nutzenbewertungsverfahren von Ramucirumab (G-BA 2016b; IQWiG 2016)).

Die Verteilung in Abbildung 3-1 verdeutlicht, dass Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von zwölf Jahren im Durchschnitt ein Körpergewicht  $< 45$  kg aufweisen.

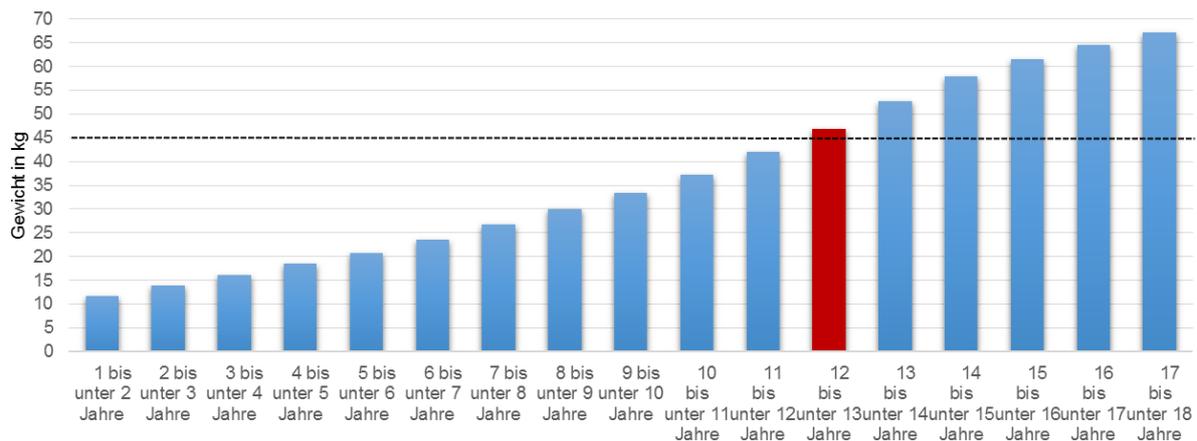


Abbildung 3-1: Durchschnittliches Körpergewicht (kg) der Bevölkerung von 1 bis 18 Jahre nach Mikrozensus 2013

Quelle: Statistisches Bundesamt 2013

Gemäß des Mikrozensus 2013 wiegen Kinder zwischen elf und zwölf Jahren im Durchschnitt 42,0 kg und Kinder zwischen zwölf und 13 Jahren im Durchschnitt 46,9 kg (Statistisches Bundesamt 2013). Da Blinatumomab in Abhängigkeit des Körpergewichts ( $\geq 45$  kg und  $< 45$  kg) dosiert wird, werden zwei Altersgruppen betrachtet: Die Altersgruppe der 1- bis unter 13-Jährigen sowie die der 13 bis unter 18-Jährigen. Laut Kinderkrebsregister für ALL<sup>1</sup> gehören 83,41 % der Patienten im Alter von 1 bis unter 18 Jahren der Altersgruppe der 1- bis unter 13-Jährigen an; entsprechen liegt der Anteil der 13 bis unter 18-Jährigen bei 16,59 % (Deutsches Kinderkrebsregister 2016a) (vgl. Tabelle 3-N). Auf dieser Basis wurde die GKV-Zielpopulation von 34 bis 79 Patienten anteilig pro Altersgruppe dargestellt.

<sup>1</sup> Es handelt sich um das deutsche Kinderkrebsregister für lymphatische Leukämie, die identisch zu ALL zu verstehen ist (Deutsches Kinderkrebsregister 2016b).

Tabelle 3-N: Alters- und geschlechtsspezifische Fallzahlen und Inzidenzen bezogen auf 1.000.000 Kinder unter 18 Jahren kumuliert im Zeitraum von 2009 bis 2015

Alter	Fallzahlen			Relative Häufigkeit (in %)
	Jungen	Mädchen	Gesamt	
1	116	98	214	6,53
2	264	208	472	14,39
3	257	222	479	14,61
4	172	156	328	10,00
5	141	120	261	7,96
6	121	83	204	6,22
7	90	71	161	4,91
8	85	51	136	4,15
9	72	54	126	3,84
10	67	46	113	3,45
11	77	55	132	4,03
12	61	48	109	3,32
13	60	45	105	3,20
14	67	36	103	3,14
15	69	46	115	3,51
16	100	36	136	4,15
17	56	29	85	2,59
<b>1 bis 17</b>			<b>3.279</b>	
Quelle: Deutsches Kinderkrebsregister 2016a				

Zur Ermittlung der KOF pro Altersklasse werden die altersspezifische Körpergröße und das Körpergewicht gemäß Mikrozensus 2013 in die Dubois-Formel eingefügt (siehe Tabelle 3-O). Die folgende Gleichung zeigt beispielhaft die Berechnung der KOF für die Altersgruppe 1 bis unter 2 Jahren:

$$11,6^{0,425} * 83^{0,725} * 0,007184 = 0,5013 \text{ m}^2$$

Die Berechnung der KOF für die weiteren Altersklassen wurde analog durchgeführt.

Tabelle 3-O: Ermittlung der altersspezifischen KOF

Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	KOF gemäß Dubois-Formel
1 bis unter 2 Jahre	83	11,6	0,50
1 bis unter 2 Jahre	83	11,6	0,50
2 bis unter 3 Jahre	93	14	0,59
3 bis unter 4 Jahre	101	16,1	0,66
4 bis unter 5 Jahre	108	18,5	0,74
5 bis unter 6 Jahre	115	20,7	0,81
6 bis unter 7 Jahre	121	23,6	0,89
7 bis unter 8 Jahre	128	26,8	0,98
8 bis unter 9 Jahre	133	30	1,06
9 bis unter 10 Jahre	139	33,4	1,14
10 bis unter 11 Jahre	144	37,3	1,23
11 bis unter 12 Jahre	150	42	1,33
12 bis unter 13 Jahre	156	46,9	1,43
13 bis unter 14 Jahre	162	52,7	1,55
14 bis unter 15 Jahre	167	57,9	1,65
15 bis unter 16 Jahre	171	61,5	1,72
16 bis unter 17 Jahre	173	64,5	1,77
17 bis unter 18 Jahre	174	67,1	1,81
KOF: Körperoberfläche			
Quelle: Statistisches Bundesamt 2013			

Auf Basis der Berechnungen zur Körperoberfläche ergibt sich gemäß Fachinformation für BLINCYTO® für Patienten im Alter von 1 bis unter 8 Jahren bzw. mit einer KOF 0,5 – 1 m<sup>2</sup> und einem Körpergewicht < 45 kg eine Dosis von bis zu 5 µg/Tag, entsprechend 2 DSF für die Behandlungstage 1 bis 7 (Amgen 2019). Für die restlichen 21 Behandlungstage im Zyklus 1 und jeweils 28 Behandlungstage in vier potentiell weiteren Zyklen ergibt sich eine Dosis von bis zu 15 µg/Tag, entsprechend 11 DSF für die Behandlungstage 8 bis 28 des Zyklus 1 und jeweils 14 DSF pro Zyklus ab Zyklus 2 (vgl. Tabelle 3-P). Für Patienten im Alter von 8 bis unter 12 Jahren bzw. mit einer KOF ≥ 1,0 m<sup>2</sup> und einem Körpergewicht < 45 kg ergibt sich eine Dosis von bis zu 6,7 µg/Tag, entsprechend 2 DSF für die Behandlungstage 1 bis 7. Für die restlichen 21 Behandlungstage im Zyklus 1 und jeweils 28 Behandlungstage in vier potentiell weiteren Zyklen ergibt sich eine Dosis von bis zu 20,0 µg/Tag, entsprechend 16 DSF für die Behandlungstage 8 bis 28 des Zyklus 1 und jeweils 21 DSF pro Zyklus ab Zyklus 2 (vgl. Tabelle 3-P).

Für Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren bzw. mit einem Körpergewicht ≥ 45 kg wird Blinatumomab gemäß Fachinformation wie bei Erwachsenen mit einer Dosierung von

9 µg/Tag, entsprechend 3 DSF für die ersten sieben Behandlungstage im ersten Behandlungszyklus. Für die restlichen 21 Behandlungstage im Zyklus 1 und jeweils 28 Behandlungstage in vier potentiell weiteren Zyklen ergibt sich eine Dosis von 28 µg/Tag, entsprechend 21 DSF für die Behandlungstage 8 bis 28 des Zyklus 1 und jeweils 28 DSF ab Zyklus 2 (Amgen 2019).

Tabelle 3-P stellt den DSF-Verbrauch pro Altersklasse dar. Die Anzahl der DSF wurde dabei mit den ALL-Fallzahlen des Deutschen Kinderkrebsregisters gewichtet (vgl. Tabelle 3-N). Dabei wird gemäß Fachinformation für die Patientengruppe 1 bis unter 8 Jahre bzw. mit einer durchschnittlichen KOF von 0,5 – 1,0 m<sup>2</sup> ein Verbrauch von 27 DSF für die ersten beiden Zyklen angegeben. Für die Patientengruppe 8 bis unter 12 Jahren bzw. mit einer durchschnittlichen KOF von  $\geq 1,0$  m<sup>2</sup> wird gemäß Fachinformation ein Verbrauch von 39 DSF für die ersten beiden Behandlungszyklen angegeben. Für Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren bzw. mit einem Körpergewicht  $\geq 45$  kg wird Blinatumomab gemäß Fachinformation wie bei Erwachsenen mit einem Verbrauch von 52 DSF für die ersten beiden Behandlungszyklen angegeben (Amgen 2019).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-P: Ermittlung des absoluten altersspezifischen DSF-Verbrauchs für zwei sowie insgesamt max. drei weitere Behandlungszyklen

Alter	DSF			
	1. Zyklus	2. Zyklus <sup>a</sup>	2 Zyklen (Summe aus 1. und 2. Zyklus)	Insgesamt 2 Zyklen zzgl. maximal bis zu 3 Zyklen
1 bis unter 2 Jahre	13	14	27	69 <sup>b</sup>
2 bis unter 3 Jahre	13	14	27	69
3 bis unter 4 Jahre	13	14	27	69
4 bis unter 5 Jahre	13	14	27	69
5 bis unter 6 Jahre	13	14	27	69
6 bis unter 7 Jahre	13	14	27	69
7 bis unter 8 Jahre	13	14	27	69
8 bis unter 9 Jahre	18	21	39	102 <sup>c</sup>
9 bis unter 10 Jahre	18	21	39	102
10 bis unter 11 Jahre	18	21	39	102
11 bis unter 12 Jahre	18	21	39	102
12 bis unter 13 Jahre	24	28	52	136 <sup>d</sup>
13 bis unter 14 Jahre	24	28	52	136
14 bis unter 15 Jahre	24	28	52	136
15 bis unter 16 Jahre	24	28	52	136
16 bis unter 17 Jahre	24	28	52	136
17 bis unter 18 Jahre	24	28	52	136

a: Der DSF-Verbrauch für den 2. Zyklus entspricht auch dem DSF-Verbrauch pro Zyklus in einer potentiellen Konsolidierungstherapie (vgl. Tabelle 3-5). Basierend auf den Zulassungsstudien für pädiatrische bzw. erwachsene Patienten sowie bisherigen Markterfahrungen in der Behandlung erwachsener Patienten stellt die Einleitung einer Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar.

b: In den ersten zwei Behandlungszyklen kommen gemäß Fachinformation bei Patienten mit einer Körperoberfläche von 0,5 – 1,0 m<sup>2</sup> und einem Körpergewicht <45 kg 27 DSF zum Einsatz. Für potentielle weitere drei Zyklen kommen zudem 14 DSF pro Zyklus zum Einsatz.

c: In den ersten zwei Behandlungszyklen kommen gemäß Fachinformation bei Patienten mit einer Körperoberfläche von  $\geq 1,0$  m<sup>2</sup> und einem Körpergewicht <45 kg 39 DSF zum Einsatz. Für potentiell weitere drei Zyklen kommen zudem 21 DSF pro Zyklus zum Einsatz.

d: In den ersten zwei Behandlungszyklen kommen gemäß Fachinformation bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 45$  kg 52 DSF zum Einsatz. Für potentiell weitere drei Zyklen kommen zudem 28 DSF pro Zyklus zum Einsatz.

DSF: Durchstechflasche

Quelle: Amgen 2019; Deutsches Kinderkrebsregister 2016a

Tabelle 3-Q zeigt den relativen DSF-Verbrauch pro Altersgruppe und Anzahl der Behandlungszyklen. Auf die Gesamtheit der Zielpopulation von Blinatumomab ergibt sich daraus in Abhängigkeit der Gewichtung der ALL-Fallzahlen des Deutschen Kinderkrebsregisters für Patienten im Alter von 1 bis unter 18 Jahren rechnerisch ein durchschnittlicher Verbrauch von 34 DSF in den ersten beiden Behandlungszyklen. Sollten Patienten im Alter von 1 bis unter 18 Jahren maximal weitere drei Zyklen als Konsolidierungstherapie erhalten, ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 88 DSF innerhalb von fünf Behandlungszyklen. Aufgrund der Übersichtlichkeit wurde darauf verzichtet die Konsolidierungstherapie pro Zyklus separat darzustellen, da sich der DSF-Verbrauch pro Zyklus innerhalb einer potentiellen Konsolidierungstherapie nicht unterscheidet.

Tabelle 3-Q: Ermittlung des relativen altersspezifischen DSF-Verbrauchs für zwei sowie insgesamt max. drei weitere Behandlungszyklen

Alter	Relative Häufigkeit (in %)	Relative DSF			
		1. Zyklus	2. Zyklus <sup>a</sup>	2 Zyklen (Summe aus 1. und 2. Zyklus)	Insgesamt 2 Zyklen zzgl. maximal bis zu 3 Zyklen
1 bis unter 2 Jahre	6,53	0,85	0,91	1,76	4,50
2 bis unter 3 Jahre	14,39	1,87	2,02	3,89	9,93
3 bis unter 4 Jahre	14,61	1,90	2,05	3,94	10,08
4 bis unter 5 Jahre	10,00	1,30	1,40	2,70	6,90

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Alter	Relative Häufigkeit (in %)	Relative DSF			
		1. Zyklus	2. Zyklus <sup>a</sup>	2 Zyklen (Summe aus 1. und 2. Zyklus)	Insgesamt 2 Zyklen zzgl. maximal bis zu 3 Zyklen
5 bis unter 6 Jahre	7,96	1,03	1,11	2,15	5,49
6 bis unter 7 Jahre	6,22	0,81	0,87	1,68	4,29
7 bis unter 8 Jahre	4,91	0,64	0,69	1,33	3,39
8 bis unter 9 Jahre	4,15	0,75	0,87	1,62	4,23
9 bis unter 10 Jahre	3,84	0,69	0,81	1,50	3,92
10 bis unter 11 Jahre	3,45	0,62	0,72	1,34	3,52
11 bis unter 12 Jahre	4,03	0,72	0,85	1,57	4,11
12 bis unter 13 Jahre	3,32	0,80	0,93	1,73	4,52
13 bis unter 14 Jahre	3,20	0,77	0,90	1,67	4,36
14 bis unter 15 Jahre	3,14	0,75	0,88	1,63	4,27
15 bis unter 16 Jahre	3,51	0,84	0,98	1,82	4,77
16 bis unter 17 Jahre	4,15	1,00	1,16	2,16	5,64
17 bis unter 18 Jahre	2,59	0,62	0,73	1,35	3,53
<b>1 bis unter 18 Jahre</b>		<b>15,96</b>	<b>17,87</b>	<b>33,83</b>	<b>87,45<sup>b</sup></b>

a: Der DSF-Verbrauch für den 2. Zyklus entspricht auch dem DSF-Verbrauch pro Zyklus in der Konsolidierungstherapie (vgl. Tabelle 3-5).

b: Durch Aufsummieren der 33,83 DSF für Zyklus 1 und 2 sowie der möglichen weiteren 3 Zyklen ergibt sich aufgerundet ein relativer Verbrauch von 88 DSF.

DSF: Durchstechflasche

Quelle: Amgen 2019; Deutsches Kinderkrebsregister 2016a

Die vom DIMDI festgelegte Defined Daily Dose (DDD) für Blinatumomab liegt bei 17 µg/Tag (DIMDI 2017). 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.

#### ***Verbrauch gemäß Versorgungsrealität***

Basierend auf den Zulassungsstudien für pädiatrische bzw. erwachsene Patienten sowie bisherigen Markterfahrungen in der Behandlung erwachsener Patienten stellt die Einleitung einer Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar. Wird der Verbrauch anhand der mittleren Zyklenzahl im Rahmen der Studie MT103-205 gemessen (vgl. Tabelle 3-M), erhalten Patienten pro Jahr 25 DSF (1\*16 DSF + 0,5\*18 DSF) gemäß Versorgungsrealität (vgl. Tabelle 3-Q). Dieser Verbrauch liegt deutlich unter dem Jahresdurchschnittsverbrauch von 88 DSF gem. Fachinformation.

### **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	2.773,33 € pro DSF	2.616,45 € pro DSF
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-
DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Auszug ist vom Stand 01.12.2018 (Lauer Fischer 2018)		

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-R). 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-R: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Bezeichnung	Preise in Euro
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)	2.215,89
Apothekenabgabepreis (AAP)	2.773,33
abzüglich Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel (7 % vom ApU)	- 155,11
abzüglich Apothekenabschlag	- 1,77
Kosten je DSF	= 2.616,45
AAP: Apothekenabgabepreis; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; DSF: Durchstechflasche Quelle: Auszug ist vom Stand 01.12.2018 (Lauer Fischer 2018)	

### Berechnung der Kosten gemäß Fachinformation und gemäß Versorgungsrealität

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden sowohl die Kosten gemäß der Fachinformation als auch die Kosten gemäß der erwarteten Versorgungsrealität, basierend auf den Ergebnissen der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205, herangezogen.

**Kosten gemäß Fachinformation**

Laut Fachinformation können Patienten eine Behandlung mit bis zu zwei Zyklen BLINCYTO® erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach zwei Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu drei weitere Zyklen BLINCYTO® als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2019). Dies führt zu einer Überschätzung der Kosten, wenn man davon ausgeht, dass grundsätzlich alle Patienten eine Konsolidierungstherapie erhalten.

Tabelle 3-S zeigt die Kosten gemäß der Fachinformation. Es wird sowohl die Möglichkeit dargestellt, dass alle Patienten ausschließlich mit der Induktionstherapie behandelt werden, als auch die Möglichkeit, dass alle Patienten zusätzlich in den drei weiteren Zyklen der Konsolidierungstherapie behandelt werden.

Die Spanne für die **untere** Grenze beträgt hierbei:

3.024.616,20 € bis 7.027.784,70 €

und die Spanne für die **obere** Grenze:

4.625.883,60 € bis 18.189.560,40 €

Tabelle 3-S: Berechnung der minimalen und maximalen Kosten gemäß Fachinformation

Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Durchschnittliche Anzahl DSF pro Patient <sup>a</sup>	Kosten pro Patient <sup>b</sup>	GKV-Zielpopulation pro Zyklus (aufgerundet) <sup>c</sup>	Kosten in Euro
<u>Induktionstherapie</u> <sup>e</sup> : 2 Zyklen	34	88.959,30 €	34 bis 79	3.024.616,20 € bis 7.027.784,70 €
<u>Ggf. Konsolidierungstherapie</u> <sup>e</sup> : 1 bis 3 weitere Zyklen	18 bis 54	47.096,10 € bis 141.288,30 €	34 bis 79	1.601.267,40 € bis 11.161.775,70 €
Gesamt	Induktions- und Konsolidierungstherapie (bis zu 5 Zyklen)			3.024.616,20 € bis 18.189.560,40 €

a: Die durchschnittliche Anzahl DSF pro Patient basiert auf den altersspezifischen Berechnungen des Verbrauchs unter Berücksichtigung der Körperoberfläche sowie des Körpergewichts (vgl. Tabelle 3-Q).

b: Anzahl DSF multipliziert mit den Kosten je DSF (vgl. Tabelle 3-R)

c: Die GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet beträgt 34 bis 79 Patienten (vgl. Abschnitt 3.2.4).

d: Für Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO® als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2019).

e: Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit zwei Zyklen Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO® erhalten (Amgen 2019).

DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: Amgen 2015b; Deutsches Kinderkrebsregister 2016a; Statistisches Bundesamt 2013

**Kosten gemäß Versorgungsrealität**

Basierend auf den Zulassungsstudien für pädiatrische bzw. erwachsene Patienten sowie bisherigen Markterfahrungen in der Behandlung erwachsener Patienten stellt die Einleitung einer Konsolidierungstherapie eine Ausnahme dar. Tabelle 3-T zeigt die Kosten gemäß der Versorgungsrealität auf Basis der Patientenanteile pro Zyklus. Ausgehend von der mittleren Anzahl von Behandlungszyklen im Rahmen der Zulassungsstudie MT103-205 (siehe Tabelle 3-M) wird für die Gesamtkosten nur die Induktionstherapie in den ersten 1,5 Zyklen gemäß Fachinformation berücksichtigt (Amgen 2019). Daraus ergibt sich für die Kosten gemäß der Versorgungsrealität eine Spanne von 2.223.982,50 € bis 5.167.488,75 €.

Tabelle 3-T: Berechnung der Kosten gemäß Versorgungsrealität nach Patientenanteilen pro Zyklus

Zyklus <sup>a</sup>	Durchschnittliche Anzahl DSF pro Zyklus pro Patient <sup>b</sup>	Kosten pro Patient <sup>c</sup>	GKV-Zielpopulation pro Zyklus (aufgerundet)	Kosten in Euro
Zyklus 1	16	41.863,20 €	34 bis 79	1.423.348,80 € bis 3.307.192,80 €
Weitere 0,5 Zyklen in Zyklus 2	9	23.548,05 €		800.633,70 € bis 1.860.295,95 €
Gesamt				2.223.982,50 € bis 5.167.488,75 €

a: Gemäß der mittleren Anzahl von Behandlungszyklen mit Blinatumomab von 1,5 (vgl. Tabelle 3-M) (Amgen 2019)  
b: vgl. Tabelle 3-Q  
c: Anzahl DSF multipliziert mit den Kosten je DSF (vgl. Tabelle 3-R)  
DSF: Durchstechflasche; FAS: Full-Analysis-Set; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl der Patienten im FAS pro Zyklus; N: Anzahl der Patienten im FAS  
Quelle: Amgen 2015b; Deutsches Kinderkrebsregister 2016a; Statistisches Bundesamt 2013

**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	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Behandlung	1 <sup>a</sup>
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.				
<p>a: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO<sup>®</sup> als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2019). Die Konsolidierungstherapie stellt eine Ausnahme dar (vgl. Tabelle 3-M).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; DSF: Durchstechflasche; 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 2019).

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. Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass in der Regel keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

### **Prämedikation**

Zu Beginn des ersten Zyklus sollten 10 mg/m<sup>2</sup> Dexamethason (maximal 20 mg) oral oder intravenös sechs bis zwölf Stunden vor Beginn des Zyklus als Prämedikation angewendet werden (Amgen 2019). Anschließend sollten weitere 5 mg/m<sup>2</sup> Dexamethason oral oder intravenös 30 Minuten vor Beginn des ersten Zyklus angewendet werden.

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. Amgen 2019) 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 parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband 2016).

Für Tag 1 bis 7 werden in Abhängigkeit von Körperoberfläche bzw. Gewicht zwei bzw. drei Infusionsbeutel sowie für Tag 8 bis 28 im Zyklus 1 elf bzw. 21 Infusionsbeutel hergestellt. Für die weiteren bis zu vier Zyklen werden jeweils 14 bzw. 28 Beutel mit Infusionslösung hergestellt. Innerhalb von zwei Zyklen werden demnach insgesamt 27 bzw. 52 Infusionslösungen hergestellt. Daraus ergeben sich sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 1.917,00 € bis 3.692,00 €.

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 nicht repräsentativ (G-BA 2016a, 2017b).

Weiterhin sind laut Kapitel 4 § 10 Abs. 2 der Verfahrensordnung die Kostenunterschiede darzustellen, wenn aufgrund der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen (G-BA 2018). 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

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Nicht zutreffend	

*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. Die Prämedikation wird im Rahmen der stationären Versorgung durch die entsprechende pauschale Vergütung gedeckt (IQWiG 2017). 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	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	Bereitstellung von einer Infusionspumpe	-	-
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

### 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 <sup>a</sup>
<b>Jahrestherapiekosten gemäß Fachinformation</b>			
Blinatumomab	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	<u>Induktionstherapie:</u> 2 Zyklen (Durchschnittliche Anzahl DSF: 34 <sup>b</sup> ) 88.959,30 €	3.024.616,20 € bis 7.027.784,70 €
		<u>Ggf. Konsolidierungstherapie:</u> 1 bis 3 weitere Zyklen (Durchschnittlich 18 bis 54 DSF) <sup>b</sup> 47.096,10 € bis 141.288,30 €	1.601.267,40 € bis 11.161.775,70 €
		<u>Induktions- und Konsolidierungstherapie:</u> 2 bis 5 Zyklen (Durchschnittlich 34 bis zu 88 DSF) <sup>b</sup> bis zu 230.247,60 €	3.024.616,20 € bis 18.189.560,40 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Jahrestherapiekosten gemäß Versorgungsrealität</b>			
Blinatumomab	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	1,5 Zyklen <sup>c</sup> (entspricht 25 DSF <sup>b</sup> ) 65.411,25 €	2.223.982,50 € bis 5.167.488,75 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, bzw. 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: vgl. Tabelle 3-Q</p> <p>c: Gemäß der mittleren Anzahl von Behandlungszyklen mit Blinatumomab von 1,5 (Amgen 2019)</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;</p>			

Wie in Tabelle 3-10 dargestellt, ergeben sich gemäß der Fachinformation für zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab GKV-relevante Jahrestherapiekosten von 88.959,30 € pro Patient und für maximal fünf Behandlungszyklen mit Blinatumomab GKV-relevante Jahrestherapiekosten von 230.247,60 € pro Patient. Gemäß der Versorgungsrealität ergeben sich für 1,5 Behandlungszyklen mit Blinatumomab GKV-relevante Jahrestherapiekosten von 65.411,25 € 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 ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die refraktäre oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidierte Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL ist eine sehr seltene Erkrankung, die im deutschen GKV-System jährlich ca. 34 bis 79 Patienten im Alter von 1 bis unter 18 Jahren betrifft (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **Aktuelle Versorgungssituation**

Die ALL – eine Erkrankung, die alle Altersgruppen betreffen kann – ist von einem rapiden Krankheitsverlauf und einer hohen Sterblichkeit geprägt. Im Kindesalter ist die ALL mit einem Anteil von etwa 80 % nicht nur die häufigste Leukämieform, sondern auch die häufigste Krebserkrankung insgesamt, die knapp 30 % aller Malignome in diesem Alter ausmacht.

Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist, konnten aufgrund der bisher fehlenden Therapiealternativen nur hochtoxische, wenig effektive Salvage-Chemotherapien erhalten, gegebenenfalls mit anschließender Stammzelltransplantation, oder an klinischen Studien teilnehmen (DGHO 2018; GPOH 2016). Für diese Patienten besteht die dringende Notwendigkeit für die Einführung von insbesondere im Rezidiv neuen Therapiemöglichkeiten. Neben Blinatumomab stellt dabei die Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Zell-Therapie eine Therapiemöglichkeit dar. Die Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgte am 23.08.2018 in der Indikation der pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Blinatumomab**

Blinatumomab war im Jahr 2015 der erste Wirkstoff, der zur Behandlung der Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL in Deutschland zugelassen wurde. Blinatumomab trägt seither 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 (G-BA 2017a). 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.

Mit der Indikationserweiterung steht nun erstmals pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die

refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist, eine Therapieoption zur Verfügung, die im Vergleich zur Chemotherapie die Überlebenszeit verlängert und das Sterberisiko reduziert

### **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 2019).

### **Beschreibung der stationären und ambulanten Versorgungsanteile**

Laut der aktuellen Fachinformation (Amgen 2019) wird für den Behandlungsbeginn ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten neun Tage des ersten Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus empfohlen. Die weitergehende Versorgung kann, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand des Patienten, ambulant fortgeführt werden.

### **Therapieabbrüche**

Im Verlauf der klinischen Studie MT103-205 kam es bei vier von 70 Patienten (5,7 %) zum permanenten Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Amgen 2015b). Alle unerwünschten Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studie führten, traten jeweils nur einmalig auf.

*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. 34 bis 79 Patienten (vgl. Abschnitt 3.2.3).

Für diese schwer zu behandelnden und schwerstkranken pädiatrischen Patienten im Alter von von 1 Jahr oder älter mit refraktärer oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierter Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL ist Blinatumomab derzeit neben der CAR-T-Zell-Therapie die einzige verfügbare Therapiealternative. Aufgrund der geringen Patientenzahlen und der hohen Unsicherheiten sind Annahmen zum Versorgungsanteil nicht präzise zu treffen.

Es ist anzunehmen, dass die tatsächlich zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten gemäß der Versorgungsrealität zwischen **2.223.982,50 €** und **5.167.488,75 €** liegen. Diese liegen dabei unter den GKV-Jahrestherapiekosten, die im Rahmen der Kostenkalkulation gemäß der Fachinformation ermittelt wurden. Für den Fall von zwei Behandlungszyklen ergeben sich hierbei Kosten von 3.024.616,20 € bis 7.027.784,70 € und für den Fall von maximal fünf Behandlungszyklen Kosten von 4.625.883,60 € bis 18.189.560,40 €.

### 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: Januar 2019) und der Studie MT103-205 entnommen (Amgen 2015b, 2019). Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten wurden auf Basis der mittleren Therapiedauer in der Zulassungsstudie als Annäherung an die tatsächliche Versorgungsrealität und der aktuellen Fachinformation berechnet (Amgen 2019). Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien des deutschsprachigen und europäischen Raums (DGHO 2018; Gökbuget 2011; GPOH 2016; 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 2015a. Appendix 16.1.4 zum Studienbericht Studie MT103-205: A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on file.

2. Amgen 2015b. *Studienbericht Studie MT103-205: A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Clinical Study Report: 00103205. Data on file.*
3. Amgen 2017. *Blinatumomab Real World Daten: Verbrauch Kalenderjahr 2016. Data on file.*
4. Amgen 2019. *Fachinformation BLINCYTO®: Stand Januar 2019.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 25.01.2019.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie - C91.00: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2018.* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/pdf/index.pdf>, abgerufen am: 09.03.2018.
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018.* Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2018/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>, abgerufen am: 16.03.2018.
7. Deutsches Kinderkrebsregister 2016a. *Lymphatische Leukämien: Region: Deutschland, Zeitraum: 2009 bis 2015.* Verfügbar unter: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ergebnisse/auswertungen-im-detail/leukaemien/lymphatische-leukaemien/dall-u18.html>, abgerufen am: 16.03.2018.
8. Deutsches Kinderkrebsregister 2016b. *Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse aus dem Jahresbericht 2016.* Verfügbar unter: [http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/22297/0/17aa97a18ea4a834424f1eb1a46e6ada9829b582/jb2016\\_OOR\\_de\\_s.pdf](http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22297/0/17aa97a18ea4a834424f1eb1a46e6ada9829b582/jb2016_OOR_de_s.pdf), abgerufen am: 21.03.2018.
9. Dubois D. und Dubois E. F. 1916. *Clinical Calorimetry Tenth Paper // CLINICAL CALORIMETRY. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.* JAMA Internal Medicine 17 // XVII (6\_2), S. 863–871.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *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](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) 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 - Ramucirumab.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20\\_AM-RL-XII\\_Ramucirumab\\_Magenkarzinom\\_D-224\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf), abgerufen am: 19.04.2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Blinatumomab: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1971/2017-06-15\\_Nutzenbewertung\\_G-BA\\_%20Blinatumomab-D-289.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1971/2017-06-15_Nutzenbewertung_G-BA_%20Blinatumomab-D-289.pdf), abgerufen am: 19.10.2017.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *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 (Neubewertung nach Fristablauf).* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf), abgerufen am: 30.04.2018.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert am 16. August 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.12.2018 B5, in Kraft getreten am 8. Dezember 2018.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/Verfo\\_2018-08-16\\_iK-2018-12-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/Verfo_2018-08-16_iK-2018-12-08.pdf), abgerufen am: 11.12.2018.
15. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2016. *Akute lymphoblastische Leukämie – ALL im Kindesalter: S1 Leitlinie im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) - Langfassung. AWMF-Register Nr. 025/014.* Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-014l\\_S1\\_Akute\\_lymphoblastische\\_Leukaemie\\_ALL\\_2016-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf), abgerufen am: 13.07.2017.
16. GKV-Spitzenverband 2016. *Anlagenübersicht zur Hilfstaxe: gültig ab 01.03.2016.* Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM\\_Anlagenuebersicht\\_zur\\_Hilfstaxe\\_gueltig\\_ab\\_01032016.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_Anlagenuebersicht_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_01032016.pdf), abgerufen am: 19.04.2018.
17. 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.
18. 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 (Suppl.5), S. v69-82.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Ramucirumab (Magenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* Verfügbar unter:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1465/2016-05-01\\_D-](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1465/2016-05-01_D-224_Ramucirumab_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)

[224\\_Ramucirumab\\_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1465/2016-05-01_D-224_Ramucirumab_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf), abgerufen am: 19.04.2018.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf), abgerufen am: 14.07.2017.
21. Lauer-Fischer 2018. *LAUER-TAXE®: BLINCYTO - Preis- und Produktstand 01.12.2018. Data on file*.
22. Stackelberg A. von, Locatelli F., Zugmaier G. et al. 2016. *Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (36), S. 4381–4389.
23. Statistisches Bundesamt 2013. *Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>, abgerufen am: 23.02.2018.

### **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 2019b).

#### **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 begonnen werden, 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<sup>2</sup>) nach zwei Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu drei weitere Zyklen BLINCYTO<sup>®</sup> als Konsolidierungstherapie erhalten.

Die empfohlene tägliche Dosis hängt vom Patientengewicht ab. Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr erhalten eine Festdosis und für Patienten mit weniger als 45 kg wird die Dosis anhand der Körperoberfläche (KOF) des Patienten berechnet.

Tabelle 3-U: Empfohlene Dosierung

Patienten- gewicht	Zyklus 1			Nachfolgende Zyklen	
	Tage 1-7	Tage 8-28	Tage 29-42	Tage 1-28	Tage 29-42
45 kg oder mehr ( <i>Festdosis</i> )	9 µg/Tag als Dauerinfusion	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungs- freies Intervall	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungs- freies Intervall
Weniger als 45 kg ( <i>KOF- basierte Dosis</i> )	5 µg/m <sup>2</sup> /Tag als Dauerinfusion ( <i>darf 9 µg/Tag nicht überschreiten</i> )	15 µg/m <sup>2</sup> / Tag als Dauerinfusion ( <i>darf 28 µg/ Tag nicht überschreiten</i> )		15 µg/m <sup>2</sup> /Tag als Dauerinfusion ( <i>darf 28 µg/Tag nicht überschreiten</i> )	

**Dosisanpassungen**

Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO<sup>®</sup>-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Amgen 2019a) : Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.

<sup>2</sup> 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-V anderweitig beschrieben.

Tabelle 3-V: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten

<b>Toxizität</b>	<b>Grad*</b>	<b>Maßnahme für Patienten mit 45 kg oder mehr</b>	<b>Maßnahme für Patienten mit weniger als 45 kg</b>
Zytokinfreisetzungssyndrom, 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.	BLINCYTO® bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO® mit 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag erhöhen.
	Grad 4	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.
Neurologische Toxizität	Krampfanfälle	BLINCYTO® dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.	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. Für eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosis von 24 mg Dexamethason vorbehandeln. Dann Dexamethason schrittweise über 4 Tage reduzieren. Wenn die Toxizität bei 9 µg/Tag auftrat oder wenn es mehr als 7 Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO® dauerhaft absetzen.	BLINCYTO® für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO® mit 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag erhöhen. Wenn die Toxizität bei 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag auftrat oder wenn es mehr als 7 Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO® dauerhaft absetzen.
	Grad 4	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.

<b>Toxizität</b>	<b>Grad*</b>	<b>Maßnahme für Patienten mit 45 kg oder mehr</b>	<b>Maßnahme für Patienten mit weniger als 45 kg</b>
Erhöhte Leberenzyme	Grad 3	Falls klinisch relevant, BLINCYTO <sup>®</sup> unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO <sup>®</sup> mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	Falls klinisch relevant, BLINCYTO <sup>®</sup> unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO <sup>®</sup> mit 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO <sup>®</sup> erwägen.	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO <sup>®</sup> erwägen.
Andere (wie vom behandelnden Arzt beurteilt) klinisch relevante unerwünschte Wirkungen	Grad 3	BLINCYTO <sup>®</sup> unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO <sup>®</sup> mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	BLINCYTO <sup>®</sup> unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO <sup>®</sup> mit 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO <sup>®</sup> erwägen.	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO <sup>®</sup> erwägen.

\* 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 2019a)) 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<sup>®</sup> 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: Den BLINCYTO<sup>®</sup>-Infusionsschlauch oder intravenösen Katheter nicht durchspülen, insbesondere beim Wechseln des Infusionsbeutels. Durchspülen beim Wechsel des Infusionsbeutels oder beim Beenden der Infusion kann zu einer Überdosierung und

entsprechenden nachfolgenden Komplikationen führen. Wenn BLINCYTO® über einen mehr-lumigen Venenkatheter angewendet wird, sollte es 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.

Das Ausgangsvolumen (270 ml) ist größer als das beim Patienten angewendete Volumen (240 ml), um das Füllen des Infusionsschlauches zu berücksichtigen und sicherzustellen, dass der Patient die vollständige BLINCYTO®-Dosis erhält.

Die BLINCYTO®-Lösung entsprechend den Anweisungen auf dem Apotheken-Etikett auf dem vorbereiteten Beutel mit einer der folgenden konstanten Infusionsraten infundieren:

- 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  $\geq 65$  Jahren) erforderlich, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation (Amgen 2019a). Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO® bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  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 2019a)). 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 2019a)). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO<sup>®</sup> wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO<sup>®</sup> bei Kindern im Alter von < 1 Jahr wurden bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von < 7 Monaten vor. Derzeit verfügbare Daten bei Kindern sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

**Prämedikation**

Bei erwachsenen Patienten sollte Dexamethason 20 mg intravenös eine Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO<sup>®</sup>-Therapie angewendet werden.

Bei pädiatrischen Patienten sollte Dexamethason 10 mg/m<sup>2</sup> (20 mg dürfen nicht überschritten werden) oral oder intravenös 6 bis 12 Stunden vor dem Beginn der BLINCYTO<sup>®</sup>-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden. Anschließend sollte Dexamethason 5 mg/m<sup>2</sup> oral oder intravenös innerhalb von 30 Minuten vor Beginn der BLINCYTO<sup>®</sup>-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) 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<sup>®</sup>-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<sup>®</sup>, insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Leukozytose oder einer hohen Tumormasse, ergriffen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit BLINCYTO<sup>®</sup> 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.

### ***Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und Infusionsreaktionen***

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms überwacht werden.

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<sup>®</sup>-Behandlung führt in den ersten Tagen der Behandlung zur vorübergehenden Ausschüttung von Zytokinen, die möglicherweise die CYP450-Enzyme unterdrücken. 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<sup>®</sup> entnommen worden (Amgen 2019b).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

*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 der Produktinformation von BLINCYTO<sup>®</sup> entnommen worden (Amgen 2019b).

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

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens zwei nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen (PASS) durch.

*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 2018).

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-W beschreibt alle Maßnahmen zur Risikominimierung („Proposed Risk Minimization Activities“). Des Weiteren werden in Tabelle 3-X laufende und zusätzlich geplante Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans aufgeführt.

Tabelle 3-W: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Medikationsfehler	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.9, Überdosierung</li> <li>• Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung</li> </ul>	Apothekern <sup>3</sup> , 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"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten?</li> <li>• Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	Keine
Erniedrigtes Immunglobulin	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	Keine
Pankreatitis	Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> </ul> Der vorgeschlagene relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten?</li> <li>• Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	Um die Änderungen in der Fachinformation zu kommunizieren, wurde ein Rote-Hand-Brief versendet
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Off-label use	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.1, Anwendungsgebiete</li> <li>• Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften</li> </ul>	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Leukenzephalopathie (einschließlich PML)	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul>	Keine
Thromboembolische Ereignisse (einschließlich disseminierte intravaskuläre Koagulation)	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul>	Keine
Immunogenität	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> </ul>	Keine
Verschlechterung der Leberfunktionsstörung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	Der relevante Text befindet sich im folgenden Abschnitt der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften</li> </ul>	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"> <li>• Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul>	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"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul>	Keine

---

<sup>3</sup> Aktualisierung des Schulungsmaterials für Apotheker

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Fälle von Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen)		
Toxizitäten im Zusammenhang mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3, Gegenanzeigen (Stillen)</li> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten?</li> </ul>	Keine
Anwendung bei älteren Patienten	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> <li>• Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften</li> </ul>	Keine
Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> <li>• Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften</li> </ul>	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

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Anwendung bei Patienten mit aktiven unkontrollierten Infektionen	Der relevante Text befindet sich im folgenden Abschnitt der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul>	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 und -Effektivität	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems, und des Immunsystems	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Nachfolgendes Rezidiv einer Leukämie bei Kindern einschließlich im ZNS	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Langzeit-Toxizität bei Kindern	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern	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  Quelle: (EMA 2018)</p>		

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

<b>Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss-berichts</b>
<p>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</p>	<p>Beurteilung von ZNS-Symptomen und Untersuchung möglicher prädiktiver Faktoren für ZNS-Ereignisse in Verbindung mit Blinatumomab</p>	<p>Neurologische Ereignisse</p>	<p>laufend</p>	<p>Abschließender klinischer Studienbericht: Juni 2018</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>Langzeit-Sicherheit und -Effektivität</p>	<p>Laufend</p>	<p>Abschließender klinischer Studienbericht erwartet: Juli 2024</p>

<b>Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss-berichts</b>
<p>Studie 20150136: Beobachtungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit und zum Gebrauch von Blinatumomab sowie zur therapeutischen Praxis Kategorie 1</p>	<p>Primäres Ziel: Beschreibung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab in der routinemäßigen klinischen Praxis in EU-Ländern Beurteilung der Häufigkeit und der Arten von Medikationsfehlern mit Blinatumomab, die in Patientenakten identifiziert werden Sekundäre Ziele: Beurteilung der Inzidenz anderer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, d. h. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die nicht im primären Ziel enthalten sind Beurteilung der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte in Patienten-Subgruppen, die durch demografische und klinische Faktoren definiert sind Beschreibung der Wirksamkeit von Blinatumomab in der routinemäßigen klinischen Praxis Beschreibung des Gebrauchs von Blinatumomab und Inanspruchnahme ausgewählter Ressourcen im Gesundheitswesen in der routinemäßigen klinischen Praxis</p>	<p>Ausgewählte identifizierte Risiken, potenzielle Risiken und fehlende Informationen sowie andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p>	<p>Geplant</p>	<p>Protokoll wird innerhalb von 2 Monaten nach EC-Entscheidung entwickelt Der aktuellste Stand in Bezug auf den Einschluss wird in jedem PSUR vorgelegt Jährliche Zwischenberichte werden zusammen mit dem entsprechenden PSUR/PBRER vorgelegt (beginnend mit PSUR/PBRER Nr. 3) Abschließen-der klinischer Studienbericht erwartet: Q4 2021</p>

<b>Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss-berichts</b>
Studie 20150163: Erhebung bei Ärzten, Apothekern und Pflegekräften, 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, Medikationsfehler	Geplant	Abschließender klinischer Studienbericht: Q2 2019
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, Medikationsfehler	Geplant	Abschließender klinischer Studienbericht: Q3 2018
Studie 20170610: Gesamtüberleben und Inzidenz von transplantationsbedingten unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach allogener Stammzelltransplantation: Induktion mit Blinatumomab versus Induktion mit Chemotherapie Kategorie 3	Primäres Ziel: Datengenerierung zur HSZT für Patienten mit ALL, z.B. welche Art von HSZT, Herkunft der HSZ, Spender-Typ, vorbereitendes Regime, funktioneller Status und Krankheitsmerkmale der ALL.	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Geplant	Finales Protokoll: Q2 2019 Interim-Studienbericht: Q2 2022 Abschließender klinischer Studienbericht: Q2 2025

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Studie/Aktivität</b> <b>Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss-berichts</b>
Studiennummer noch nicht vergeben: Retrospektive Studie zum Follow-up des Gesamtüberlebens in der offenen Phase III Studie 00103311 (TOWER) von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie, die mit Blinatumomab oder einer Standard of care Chemotherapie behandelt wurden Kategorie 3	Primäres Ziel: Follow-up des Gesamtüberlebens in der offenen Phase III Studie 00103311 (TOWER) von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie, die mit Blinatumomab oder einer Standard of care Chemotherapie behandelt wurden	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Geplant	Finales Protokoll: Q1 2019 Abschließender klinischer Studienbericht: Q4 2019
Studie 20180130: Langzeit Follow-up zur Toxizität bzgl. Entwicklung, HSZT und sekundärer Malignität bei pädiatrischen Hochrisikopatienten in der Studie 20120215 Kategorie 1	Primäre Ziele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems, und des Immunsystems</li> <li>• Häufigkeit von HSZT-bedingter Toxizität</li> <li>• Häufigkeit eines Rezidivs, einschließlich im zentralen Nervensystem (ZNS)</li> <li>• Häufigkeit von Langzeittoxizität</li> <li>• Häufigkeit von Sekundärmalignomen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HSZT-bedingte Toxizität bei Kindern</li> <li>- Langzeit-Sicherheit und -Effektivität</li> <li>- Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems, und des Immunsystems</li> <li>- Nachfolgendes Rezidiv der Leukämie bei Kindern, einschließlich im ZNS</li> <li>- Langzeit-Toxizität bei Kindern</li> <li>- Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern</li> </ul>	Geplant	Finales Protokoll: Q1 2019 Interim-Analysen: Alle 2 Jahre nach Start der Datenerhebung Abschließender klinischer Studienbericht: Q4 2036

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss-berichts</b>
Studie 20130320: Unverblindete, multizentrische Studie zum erweiterten Zugang zu Blinatumomab zur Behandlung pädiatrischer und jugendlicher Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer akuter lymphatischer B-Vorläufer-Leukämie (B-Vorläufer-ALL) (Rialto-Studie) Kategorie 3	Primäres Ziel: Schätzung der Inzidenz während der Behandlung auftretender und behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Blinatumomab bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit B-Vorläufer-ALL mit zweitem oder späterem Knochenmark-Rezidiv, mit einem beliebigen Mark-Rezidiv nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT) oder einer gegen andere Therapien refraktären Erkrankung	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	laufend	Finales Protokoll: Q2 2018 Abschließender klinischer Studienbericht: Q2 2034
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: (EMA 2018)				

*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 2019a. *Fachinformation BLINCYTO®: Stand Januar 2019*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 25.01.2019.
2. Amgen 2019b. *Summary of Product Characteristics BLINCYTO®. Data on file*.
3. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Assessment report BLINCYTO (blinatumomab): EMEA/H/C/003731/II/0018. EMA/561153/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Verfügbar unter:

[https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/blincyto-h-c03731-ii-0018-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/blincyto-h-c03731-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf), abgerufen am: 11.12.2018.