

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Blinatumomab (BLINCYTO®)*

Amgen GmbH

### **Modul 3 D**

*Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom  
positiver CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer  
B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)*

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

Stand: 18.01.2021

# 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>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	83

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 85

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	33
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	49
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	54
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	55
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	56
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	83

**Eigene Tabellen**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-A: Klinisches Bild der ALL.....	14
Tabelle 3-B: Ungünstige Prognosefaktoren bei der B-ALL des Erwachsenen.....	15
Tabelle 3-C: Therapieschema der ALL.....	19
Tabelle 3-D: Anzahl der ALL-Patienten $\geq$ 18 Jahre in Deutschland von 2012 bis 2016 nach Geschlecht.....	28
Tabelle 3-E: Inzidenz der Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer ALL.....	30
Tabelle 3-F: Therapiezyklen mit Blinatumomab in der relevanten klinischen Studie.....	44
Tabelle 3-G: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte .....	49
Tabelle 3-H: Berechnung der minimalen und maximalen Kosten gemäß Fachinformation....	50
Tabelle 3-I: Berechnung der maximal möglichen Kosten gemäß Versorgungsrealität .....	51
Tabelle 3-J: Empfohlene Dosierung:.....	65
Tabelle 3-K: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten .....	66
Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	73
Tabelle 3-M: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans .....	76

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: ALL-Subtypen und Verteilung bei Erwachsenen.....	16
Abbildung 3-2: Ablauf der ALL-Therapie .....	17
Abbildung 3-3: Gesamtüberleben bei Erwachsenen mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL unter Behandlung mit lokalen Therapiestandards .....	25

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	Apothekenabgabepreis
ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
BCR	Breakpoint Cluster Region
BiTE <sup>®</sup>	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager Antibody Construct)
CD	Cluster of Differentiation
CML	Chronische myeloische Leukämie
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with partial hematological recovery)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CVAD	Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
EU	Europäische Union
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gammaglutamyl-Transferase

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
h	Stunde (hora)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases / International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten im FAS
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PASS	Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom-positive/negativ
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PSUR	Periodic Safety Update Report
Q	Quartal
RKI	Robert Koch-Institut



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RMP	Risk-Management-Plan
r/r	rezidiert oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
t	Translokationen
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLS	Tumorlyse-Syndrom
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
YLL	Verlorene Lebensjahre (Years of Life Lost)
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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:

BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Cluster of Differentiation (CD)19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Vorläufer ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben (Amgen 2020).

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 § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V **als belegt**. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Eine Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist daher nicht erforderlich. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien nachzuweisen (G-BA 2020).

### 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Da der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber der ZVT nicht erforderlich ist, fand kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für das vorliegende Anwendungsgebiet statt.

*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 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 4. 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 2020).

### 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 2020. Fachinformation *BLINCYTO*<sup>®</sup> 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 12.01.2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Verfahrensordnung. In der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger *BAnz AT 01.12.2020 B3*, in Kraft getreten am 2. Dezember 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2308/VerfO\\_2020-07-16\\_iK-2020-12-02.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2308/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-02.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.

## 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 und beeinträchtigen dabei lebenswichtige Funktionen wie die normale Immunantwort und Sauerstoffversorgung des Gewebes. Sie können auch Lymphknoten, Milz, Leber und andere Organe infiltrieren, deren Funktion schädigen und zu Infektionen, Multiorganversagen oder einem Kreislaufkollaps führen (ACS 2018b; Gökbuget 2017a; NCI 2020).

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 2018b; NCI 2020).

Die akute lymphatische Leukämie (ALL, ICD-10-Code 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 2018a; Bassan 2004; NCI 2020).

Tabelle 3-A: Klinisches Bild der ALL

<b>Befall</b>	<b>Primäre Auswirkung</b>	<b>Symptome / Effekte auf den Patienten</b>
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 Organfunktionen
	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: DGHO 2020; Larson 2008		

Aufgrund der exponentiellen 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 rasch ärztliche Hilfe auf, und die Erkrankung wird 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 zytologische und zytogenetische Untersuchungen zur Feststellung des ALL-Subtyps und chromosomaler Aberrationen an. Die Diagnose wird bestätigt, wenn das Knochenmark  $\geq 20\%$  Lymphoblasten enthält (NCCN 2020a, 2020b). Die Diagnose führt stets zur umgehenden stationären Aufnahme im Krankenhaus.

Die ALL ist eine sehr aggressive Erkrankung. Jedoch konnten die Heilungschancen in den vergangenen 30 Jahren von unter 10 % auf über 50 % bei Erwachsenen und ca. 90 % bei Kindern erhöht werden (Gökbuget 2015; Hunger 2015). Die Prognose hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Etablierte prognostisch günstige Faktoren sind jüngeres Alter, kürzere Zeit bis zur kompletten Remission (CR), längere Dauer der CR, späteres Rezidiv, günstiges zytogenetisches Profil und niedrigere Anzahl weißer Blutkörperchen (Gökbuget 2012b; NCCN 2020a; Oriol 2010; Tavernier 2007; Thomas 1999; Thomas 2003). Die aktuell gültigen Prognosefaktoren der deutschen ALL-Studiengruppe German Multicenter Study Group on

Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) sind in Tabelle 3-B zusammengefasst. Eine minimale Resterkrankung (MRD) ist dabei der wichtigste unabhängige negative prognostische Faktor in Bezug auf die Überlebens- und Rückfallwahrscheinlichkeit bei der ALL.

Tabelle 3-B: Ungünstige Prognosefaktoren bei der B-ALL des Erwachsenen

Kategorie	Risikofaktor
Hohe Leukozytenzahl	> 30.000/ $\mu$ l
Subtyp	pro B
Späte komplette Remission (CR)	> 3 Wochen (nach Induktion II)
Zytogenetische / molekulare Aberrationen	t(9;22) - <i>BCR-ABL</i> t(4;11) - <i>KMT2A-AFF1</i> Komplex aberranter Karyotyp
Minimale Resterkrankung (MRD)	MRD-Niveau über $10^{-4}$ nach Frühkonsolidation MRD-Anstieg über $10^{-4}$ nach vorheriger molekularer CR
CR: Komplette Remission; MRD: Minimale Resterkrankung; t: Translokationen Quelle: Bassan 2009; DGHO 2020; Hoelzer 2016, adaptiert	

Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3/100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich 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). Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,4 : 1,0) (DGHO 2020). In Deutschland erkranken nach Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) pro Jahr etwa 500 Kinder und Jugendliche < 18 Jahren sowie etwa 500 Erwachsene neu an einer akuten lymphatischen Leukämie (ZfKD 2020).

### ***Klassifikation der ALL***

Die in Deutschland für die klinische Praxis gebräuchliche Klassifikation der ALL ist die an immunologischen Subtypen orientierte Klassifikation nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die ALL wird grob in B-Zell- und T-Zell-Typen unterteilt, basierend auf den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, von denen die entarteten Zellen abstammen; ungefähr 75 % der ALL-Fälle bei Erwachsenen betreffen die B-Zellen (DGHO 2020). Diese Abstammung wird als Immunphänotyp durch die durchflusszytometrische Bestimmung charakteristischer Zelloberflächenmarker nachgewiesen. Die B-Zell ALL wird darüber hinaus in Subtypen eingeteilt, entweder als ALL unreifer B-Zellen bzw. B-Vorläufer ALL oder als reife B-ALL, die molekulargenetisch durch eine MYC-Translokation charakterisiert ist. Die B-Vorläufer ALL umfasst die Subtypen pro-B ALL, common B-ALL und prä-B ALL (DGHO 2020; Kompetenznetz Leukämie 2017). Bei über 95 % aller B-Zell ALL-Fälle handelt es sich um eine B-Vorläufer ALL (Abbildung 3-1) (DGHO 2020).



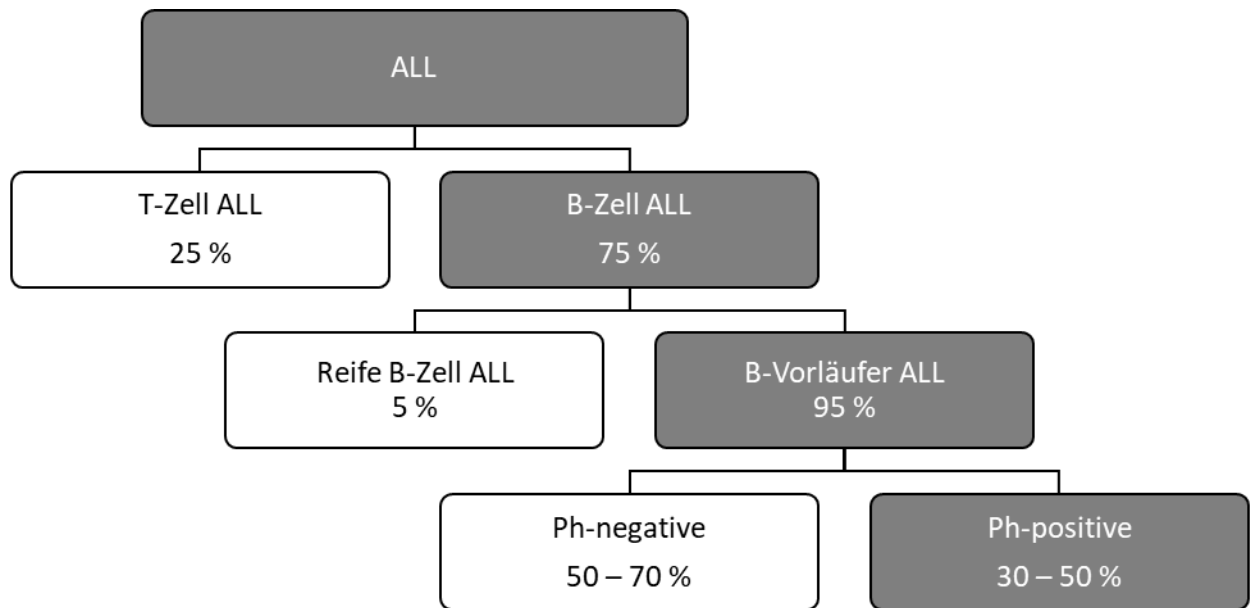


Abbildung 3-1: ALL-Subtypen und Verteilung bei Erwachsenen

ALL: Akute lymphatische Leukämie; Ph: Philadelphia-Chromosom

Quelle: Eigene Abbildung in Anlehnung an DGHO Leitlinie ALL 2020 (DGHO 2020)

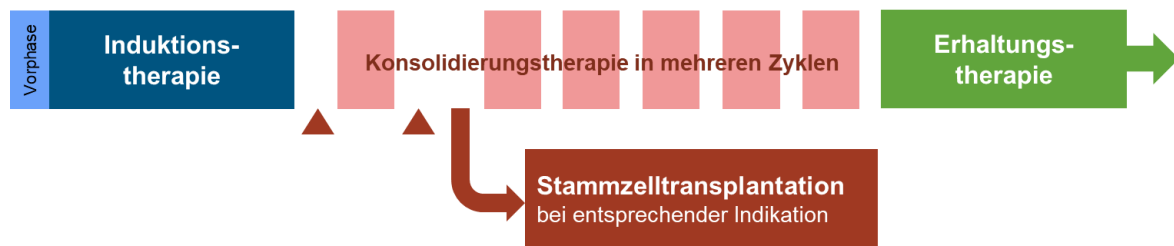
### ***Philadelphia-Chromosom-positive ALL***

Eine weitere Klassifikation der B-Vorläufer ALL erfolgt nach zytogenetischem Subtyp und dem Vorliegen der häufigsten genetischen Anomalie bei der ALL – der Translokation t(9;22) zwischen den Chromosomen 9 und 22, wodurch ein *BCR-ABL* (Breakpoint Cluster Region - Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog)-Fusionsgen bzw. das Philadelphia-Chromosoms (Ph) entsteht. Etwa 30 – 50 % der Erwachsenen weisen diese Anomalie auf, die als Ph-positiv (Ph+) bezeichnet wird (vgl. Abbildung 3-1). Das Vorliegen der Ph-Mutation nimmt mit dem Alter zu. Die Inzidenz liegt bei bis zu 50 % bei Patienten im Alter von 60 Jahren und darüber (Ronson 2017). Durch das Vorliegen dieser Translokation wird ein Protein mit aberranter Tyrosinkinaseaktivität exprimiert, womit eine ungünstige Prognose einhergeht und diese Anomalie folglich zu den Hochrisiko-Merkmalen zählt (DGHO 2020; GPOH 2016; NCCN 2020b). Während sich die Heilungschancen jüngerer Erwachsener mit Ph+ ALL nach Einführung von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) von unter 20 % auf über 50 bis 60 % verbessert haben, ist die Prognose bei älteren Ph+ Patienten deutlich schlechter, häufig kommt es zu einem Rezidiv mit sehr geringer Heilungschance (Wermann 2018).

### ***Therapie bei neu diagnostizierter ALL (Übersicht)***

Die Behandlung bei Neudiagnose einer ALL, bei der eine hochdosierte Polychemotherapie eingesetzt wird, gehört zu den komplexesten und intensivsten Ansätzen aller Krebsbehandlungen (NCCN 2020a). Der Ablauf der Chemotherapie erfolgt in mehreren Phasen, die wiederum in Zyklen unterteilt werden. Die erste Phase wird als Induktionstherapie bezeichnet, die zweite wird als Konsolidierungstherapie (auch Intensivierungstherapie) bezeichnet. Die dritte Phase stellt die Erhaltungstherapie dar. Die Therapie ist dabei abhängig vom Risikoprofil (Hochrisiko oder Standardrisiko) des Patienten. Insgesamt wird eine

Polychemotherapie über ca. 2,5 Jahre verabreicht (Abbildung 3-2) (DGHO 2020; Gökbuget 2017b).



▲ Remissionskontrolle und Messung der minimalen Resterkrankung (wird im weiteren Verlauf wiederholt)

Abbildung 3-2: Ablauf der ALL-Therapie

Quelle: Gökbuget 2016

Die Induktionstherapie besteht aus einer besonders intensiven Chemotherapie, in der mehrere Arzneimittel zum Einsatz kommen. Sie zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit die Mehrzahl der Leukämiezellen zu vernichten, das heißt, eine möglichst komplette Remission herbeizuführen. Bei allen Patienten sollte eine Vorphase-Therapie zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms durchgeführt werden, häufig verwendete Arzneimittel sind hierbei Dexamethason und Cyclophosphamid. Standardarzneimittel für die eigentliche Induktionstherapie sind in Deutschland Vincristin und Dexamethason in Kombination mit einem Anthrazyklin-Derivat (meist Dauno- / Doxorubicin). Zusätzlich wird Asparaginase in der Induktionstherapie eingesetzt. In zweiter Phase der Induktion erfolgt die Zugabe weiterer Arzneimittel (z. B. Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin, Methotrexat). Die Induktionstherapie erstreckt sich über einen Zeitraum von ca. sechs bis sieben Wochen (DGHO 2020; Gökbuget 2017b; Yiallourous 2019). Die kumulative Rate kompletter Remissionen (CR-Rate) nach der Induktionstherapie beträgt bei der ALL des Erwachsenen - abhängig vom Alter - etwa 80 bis 90 % (Gökbuget 2017b).

Die darauf folgende, etwa zwei bis vier Monate dauernde Konsolidierungs- bzw. Intensivierungstherapie hat das Ziel, durch den Einsatz anderer Arzneimittelkombinationen weitere Leukämiezellen bzw. eine minimale Resterkrankung, die in etwa 20 bis 30 % der Fälle mit B-Vorläufer ALL trotz Erreichens einer kompletten Remission noch messbar ist, zu vernichten und die Remission zu erhalten (Gökbuget 2012a; Holowiecki 2008; Ribera 2014). Ein wichtiger Bestandteil dieser Therapiephase ist die vorbeugende (präventive) Behandlung des ZNS mittels intrathekaler Chemotherapie, unter Umständen zusätzlich durch eine Strahlentherapie des Kopfes. Diese Behandlung soll verhindern, dass sich Leukämiezellen im Gehirn oder Rückenmark ansiedeln oder weiter ausbreiten. Während der zyklischen Konsolidierungstherapie kommen wechselnde Substanzen zum Einsatz, insbesondere hochdosiertes Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin, eine erhöhte Dosisintensität der Asparaginase sowie die Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion).

Unter dem Begriff der Konsolidierungstherapie wird auch die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) subsummiert. Diese wird insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risikostatus oder MRD nach der ersten Konsolidierung eingesetzt. Voraussetzungen einer alloHSZT sind ein geeignetes biologisches Alter, die Verfügbarkeit eines Knochenmarkspenders sowie das Erreichen einer CR, d. h. die Vernichtung eines Großteils der Leukämiezellen durch die vorherige Chemotherapie (DGHO 2020; Yiallourous 2019).

Nach einer einheitlichen Induktions- und ersten Konsolidierungstherapie erfolgt die Therapie risikoadaptiert. Patienten mit Hoch- und Höchstisiko, zu denen Patienten mit Ph+ ALL gehören, werden einer alloHSZT zugeführt. Bei Patienten mit Standardrisiko wird eine Chemotherapie, bestehend aus Zytostatika-Kombinationen, die in hoher Dosierung verabreicht werden, mit alternierenden Konsolidierungszyklen über ein Jahr fortgeführt. Ziel ist, die Leukämiezellen vollständig zu zerstören und so das Risiko eines Krankheitsrückfalls zu minimieren. Standardrisiko-Patienten mit schlechtem Therapieansprechen, bei denen eine Intensivierung mittels alloHSZT sinnvoll erscheint, werden anhand des MRD-Verlaufs identifiziert. Aufgrund der großen prognostischen Bedeutung der MRD auch für die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) soll gemäß der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bei Patienten, die nach der ersten Konsolidierung ein molekulares Therapieversagen zeigen, unabhängig von der Risikogruppe vor der Stammzelltransplantation (SZT) eine zielgerichtete Therapie durchgeführt werden, um ein Frührezidiv zu vermeiden und die Ergebnisse der HSZT zu verbessern (DGHO 2020). Hierfür steht für die B-Vorläufer ALL als einzige in dieser Indikation zugelassene Substanz Blinatumomab zur Verfügung.

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 mildereren Chemotherapie (in der Regel mit Mercaptopurin und Methotrexat) und erfolgt vorwiegend ambulant; das heißt, der Patient kann während dieser Therapiephase wieder zu Hause sein und, falls der Gesundheitszustand es zulässt, auch wieder das Berufsleben fortsetzen. Die Dauertherapie wird so lange durchgeführt, bis die vorgesehene Gesamt-Therapiedauer von ca. 2,5 Jahren erreicht ist (DGHO 2020; Yiallourous 2019).

In Tabelle 3-C sind die bei der Behandlung einer ALL zum Einsatz kommenden Chemotherapeutika aufgeführt.

Tabelle 3-C: Therapieschema der ALL

Induktionstherapie	Postremissionstherapien	
	Konsolidierungstherapie	Erhaltungstherapie <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vincristin und Dexamethason mit Anthrazyklin-Derivat (Dauno- / Doxorubicin)</li> <li>Mit Zugabe von:</li> <li>• Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin und Methotrexat</li> <li>• Hyper-CVAD: Hyper-fraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason</li> <li>Abwechselnd mit:</li> <li>• Hochdosis-Methotrexat, Cytarabin und ggf. Rituximab (für CD20-positive Erkrankung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexat</li> <li>• Hochdosis-Cytarabin</li> <li>• Asparaginase</li> <li>• Reinduktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexat</li> <li>• Vincristin / Prednison</li> <li>• 6-Mercaptopurin</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• alloHSZT</li> <li>• Blinatumomab<sup>b</sup></li> </ul>		
<p>alloHSZT: Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CD: Cluster of Differentiation; CVAD: Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason; MRD: Minimal Residual Disease</p> <p>a: Für Patienten, die keine HSZT erhalten haben bzw. keine Verlaufsbeobachtung des MRD-Status durchgeführt wurde. Die Erhaltungstherapie wird für ca. 2 bis 3 Jahre durchgeführt.</p> <p>b: gemäß Fachinformation wird Blinatumomab als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % (Amgen 2020b).</p> <p>Aufgrund der hohen Varianz der möglichen Therapieregime sind die aufgeführten Therapien für die Behandlung der ALL nicht vollumfänglich aufgeführt.</p> <p>Quelle: DGHO 2020; Hoelzer 2016; NCCN 2020a, adaptiert</p>		

### **Therapie der Philadelphia-Chromosom-positiven ALL**

Bei der Ph+ ALL kann der zugrundeliegende pathogenetische Mechanismus mittels TKIs wie Imatinib, Dasatinib oder Ponatinib gezielt adressiert werden. Eine TKI-Monotherapie ist allerdings aufgrund der raschen Resistenzentwicklung meist unzureichend. Bei jüngeren Patienten wird Imatinib daher mit einer – gemäß aktueller Studienergebnisse dosisreduzierten – Induktionstherapie aus Vincristin und Dexamethason kombiniert, wodurch CR-Raten von über 90 % erreicht werden. Hiernach sollte nach Möglichkeit eine allogene HSZT erfolgen, gegebenenfalls mit dosisreduzierter Konditionierung (DGHO 2020; Wermann 2018). Allerdings tritt die Ph+ Erkrankung häufiger bei älteren Patienten auf, so dass seltener eine Transplantation in Betracht gezogen werden kann als bei jüngeren Patienten (Gökbuget 2013). An die Transplantation anschließen sollte sich eine Erhaltungstherapie mit Imatinib.

Bei älteren Patienten wurde bisher vorwiegend eine Induktionstherapie mit alleiniger Gabe von Imatinib eingesetzt, womit eine CR-Rate von 90 % erzielt wurde. Jedoch kommt es trotz des initial guten Ansprechens bei vielen Patienten im Verlauf zu einem Rezidiv. Inzwischen werden daher auch bei älteren Patienten Tyrosinkinaseinhibitoren bereits in der Induktion mit einer mäßig intensiven Chemotherapie kombiniert (DGHO 2020; Wermann 2018).

Zur Therapie einer neu diagnostizierten Ph+ ALL ist derzeit einzig Imatinib in Kombination mit einer Chemotherapie bei Erwachsenen und Kindern zugelassen. Außerhalb von klinischen Studien bleibt bei Ph+ ALL daher als TKI Imatinib der Standard der Induktionstherapie. Derzeit werden verschiedene Möglichkeiten zur weiteren Therapieoptimierung in Studien geprüft. Dazu gehören die Reduzierung der Chemotherapieintensität bei jüngeren Patienten und der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation, z. B. Dasatinib oder Nilotinib. Für Patienten mit der resistenzinduzierenden T315I-Mutation steht als Inhibitor der dritten Generation Ponatinib zur Verfügung (Gökbuget 2015).

### ***Therapie der rezidivierten / refraktären ALL***

Bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) ALL gilt als Hauptziel das Erreichen einer kompletten Remission und eine anschließende alloHSZT. Daher wird durch eine erneute Induktionstherapie (diese wird auch Salvage-Therapie genannt) zunächst eine zweite Remission angestrebt, an die sich, wenn Alter und Allgemeinzustand es erlauben und wenn ein geeigneter Spender gefunden werden kann, eine HSZT anschließt. Bei der Therapieentscheidung spielen Subtyp, Dauer der ersten Remission, Alter, Spenderverfügbarkeit, verfügbare Zielstrukturen, Therapiephase oder Befallsmuster eine Rolle. Für Patienten, deren Erkrankung nach einer alloHSZT rezidiviert, sind die Therapieoptionen äußerst begrenzt (NCCN 2020a).

Zur Behandlung von Frührezidiven und eines therapierefraktären Rezidivs der B-Vorläufer ALL werden mit Standardchemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt als mit einer Immuntherapie, z. B. mit Blinatumomab (DGHO 2020; Kantarjian 2017). Bei Frührezidiven sollte ein Subgruppen-adaptiertes Vorgehen unter Einschluss zielgerichteter Substanzen wie Blinatumomab verfolgt werden. Bei Spätrezidiven steht als erste Therapieoption eine Wiederholung der initial wirksamen Induktionstherapie zur Verfügung. Auch extramedulläre Rezidive der ALL (z. B. ZNS, Hoden) werden mit intensiver systemischer Therapie gefolgt von einer SZT behandelt. Bei Patienten mit einem molekularen Rezidiv sind ebenfalls eine Salvage-Therapie bzw. der frühzeitige Einsatz von zielgerichteten Therapien wie Blinatumomab und eine HSZT indiziert.

### ***Therapie der rezidivierten / refraktären Philadelphia-Chromosom-positiven ALL***

Patienten mit r/r Ph+ ALL erhalten in der Regel eine Salvage-Therapie mit einem alternativen TKI (d. h. mit einem anderen TKI als vor dem Rezidiv) mit oder ohne zusätzliche Polychemotherapie oder Kortikosteroide (NCCN 2020a; Wermann 2018). Daran anschließen sollte sich nach Möglichkeit eine erneute alloHSZT, für die ein Teil der Patienten geeignet sein kann.

Zu den in Europa für die Behandlung von Erwachsenen mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL (B-ALL) zugelassenen TKIs zählen:

- Dasatinib (Sprycel<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb), zugelassen für Erwachsene mit Ph+ B-ALL mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung (Bristol-Myers Squibb 2019a, 2019b)

- Imatinib (Glivec®, Novartis und Generikaanbieter), zugelassen für Erwachsene mit r/r Ph+ B-ALL als Monotherapie (Novartis Pharma 2020a)
- Ponatinib (Iclusig®, Incyte), zugelassen für Erwachsene mit Ph+ B-Vorläufer ALL, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine nachfolgende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt (Incyte 2019)

Für Patienten mit r/r Ph+ B-ALL, die alle verfügbaren TKI-basierten Therapieoptionen ausgeschöpft haben, stand bis vor Kurzem routinemäßig nur eine Salvage-Polychemotherapie zur Verfügung. Neue Therapien mit alternativen Wirkmechanismen wie Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin oder Tisagenlecleucel wurden jüngst von den zuständigen Behörden in der Europäischen Union (EU) und / oder den USA zugelassen (Amgen 2020b; Novartis Pharma 2020b; Pfizer 2019). In den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird deren Anwendung bei Versagen oder Intoleranz gegenüber TKIs empfohlen (NCCN 2020a, 2020b).

### ***Diagnostik und Überwachung des Therapieverlaufs***

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

Die Nachweisgrenze leukämischer Blasten bei der mikroskopischen Untersuchung von Knochenmarkausstrichen liegt bei 1 % bis 5 %, d. h. bei einer Leukämiezelle unter 20 bis 100 normalen Zellen in Knochenmarkaspiraten (DGHO 2020). Als Therapieansprechen gilt eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter 5 % im Knochenmark, ohne Nachweis von Blasten im peripheren Blut und ohne Nachweis einer extramedullären Erkrankung. Dies ist als komplette Remission (CR) definiert, sofern damit die Normalisierung des peripheren Blutbildes einhergeht (Thrombozyten > 100.000/μl, absolute Neutrophilenzahl (ANC) > 1000/μl) (Bassan 2009; DGHO 2020; NCCN 2020a); wenn dabei nur eine partielle hämatologische Erholung eintritt (Thrombozyten > 50.000/μl, absolute Neutrophilenzahl > 500/μl), spricht man von einer kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) (Amgen 2014, 2016).

Mittels molekularbiologischer und durchflusszytometrischer Methoden ist eine erheblich sensitivere Untersuchung des Therapieansprechens möglich, mit einer Nachweisgrenze von einer Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen oder darunter ( $\leq 10^{-4}$ ) (Brüggemann 2012; van der Velden 2003). Bei Patienten in hämatologischer Komplettremission, bei denen mit diesen sensitiven Methoden dennoch leukämische Zellen nachgewiesen werden können, liegt eine sogenannte minimale Resterkrankung (MRD) vor. Dies wird auch als positiver MRD-Status bezeichnet. Die Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze eines Test-Assays mit einer Sensitivität von mindestens  $10^{-4}$  ist definiert als negativer MRD-Status (molekulare Remission) (Brüggemann 2010). In Deutschland gehört die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge zum Versorgungsstandard (DGHO 2020). Die Überprüfung des MRD-Status erfolgt in Deutschland

ausschließlich in Referenzlaboren nach Verfahren der GMALL und ist im Rahmen des Therapiealgorithmus zu bestimmten Zeitpunkten vorgesehen.

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

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

#### **Resistenz oder Intoleranz gegenüber TKIs bei Ph+ ALL**

Eine wichtige Einschränkung von TKI-basierten Therapien und ein Faktor, der zu den noch immer relativ schlechten Ergebnissen hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Ph+ ALL beiträgt, ist die Therapieresistenz. Eine Resistenz gegenüber TKIs kann auf unterschiedliche Mechanismen zurückgehen, einschließlich Mutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne (Bernt 2014). Etwa 80 % oder mehr Patienten mit Ph+ ALL, deren Erkrankung unter Imatinib rezidiert, haben BCR-ABL-Mutationen, wobei P-Loop- und T315I-Mutationen vorherrschen (Bernt 2014; El Fakih 2018). Wenngleich Ponatinib Aktivität bei Patienten mit T315I-Mutationen gezeigt hat (diese kommen bei bis zu 20 bis 50 % der Patienten mit einer gegenüber TKIs resistenten Erkrankung vor), wurden einzelne Mutationen nachgewiesen, die auch mit einer Ponatinib-Resistenz verbunden waren. Darüber hinaus können sogenannte Compound-Mutationen ( $\geq 2$  Mutationen im selben Allel), die T315I enthalten, eine hohe Resistenz gegenüber TKIs, einschließlich Ponatinib, verleihen (Miller 2014; Zabriskie 2014).

Neben Problemen mit einer TKI-Resistenz können mit TKIs behandelte Patienten eine Intoleranz gegenüber diesen Substanzen infolge von klassenspezifischen Toxizitäten entwickeln, was letztendlich zum Absetzen der Behandlung führt (DeAngelo 2012; Pinilla-Ibarz 2011; Rea 2015). Obschon es keine universelle Definition von TKI-Intoleranz gibt, wurde diese zuvor definiert als das Wiederauftreten nicht-hämatologischer Toxizitäten von Grad  $\geq 3$  trotz angemessener Dosisenkungen und trotz Management der Symptome (DeAngelo 2012; Pinilla-Ibarz 2011; Rea 2015). TKIs der zweiten und späteren Generation sind mit erheblichen vaskulären unerwünschten Ereignissen wie Lungenhochdruck (Dasatinib) und thromboembolischen Ereignissen sowie Hämatotoxizität (Ponatinib) in Verbindung gebracht worden (El Fakih 2018; Gainor 2015; Pasvolosky 2015).

Darüber hinaus werden TKIs häufig in Kombination mit Polychemotherapie-Schemata angewendet, die ihrerseits auch mit einer Reihe unerwünschter Ereignisse verbunden sind, einschließlich hämatologischer Toxizitäten wie febrile Neutropenie und Thrombozytopenie (Hummel 2016). In einer Studie, in der Dasatinib in Kombination mit Hyper-CVAD (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason) bei 34 Patienten mit rezidivierter Ph+ ALL oder chronischer myeloischer Leukämie (CML) untersucht wurde, waren bei 94 % der Patienten neutropenische Infektionen von Grad 3 (schwer) oder Grad 4 (lebensbedrohlich) aufgetreten (Benjamini 2014). Demzufolge benötigen Patienten, die eine zusätzliche Polychemotherapie erhalten, in der Regel wiederholte und langwierige stationäre Aufenthalte.

Eine Immuntherapie mit Blinatumomab bietet gegenüber TKIs einen alternativen Wirkmechanismus und ein anderes Verträglichkeitsprofil. Das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms bzw. der *BCR-ABL1*-Status hat keinen Einfluss auf den Wirkmechanismus von Blinatumomab. Dieses wirkt somit auch bei Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), selbst bei Vorliegen einer T315I-Mutation. Daher ist Blinatumomab auch bei TKI-Resistenz oder TKI-Intoleranz noch wirksam bzw. verträglich.

### ***Belastung der Patienten bei Ph+ ALL***

Die ALL verursacht unterschiedlichste klinische Symptome, darunter Fatigue, Schwäche, Kurzatmigkeit, Schmerzen, häufige Infektionen, Fieber sowie Neigung zu Blutungen oder Blutergüssen (NCCN 2020a, 2020b). Die Behandlung der ALL umfasst in der Regel unterschiedliche Polychemotherapie-Schemata, die mit einer Reihe von Toxizitäten verbunden sind. Dazu zählen hämatologische Nebenwirkungen, wie febrile Neutropenie und Thrombozytopenie, sowie Infektionen, die die körperliche, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit beeinträchtigen und Aktivitäten des täglichen Lebens stark einschränken (Leak Bryant 2015). TKIs, die entweder als Monotherapie oder in Verbindung mit einer Polychemotherapie zur Behandlung von Ph+ B-Vorläufer ALL angewendet werden, sind ebenfalls mit einer Reihe von Toxizitäten verbunden. Dazu zählen hämatologische Toxizitäten und Toxizitäten des Herz-Kreislaufsystems (Bristol-Myers Squibb 2019b; Hummel 2016; Incyte 2019; Novartis Pharma 2020a). Hierdurch ist bei den Patienten auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität stark beeinträchtigt.

Eine Immuntherapie mit Blinatumomab ist in der Regel gut verträglich (Brown 2019; Kantarjian 2017), wesentliche und gut bekannte Nebenwirkungen sind ein Zytokinfreisetzungssyndrom und neurologische Ereignisse.

### ***Schlechte Prognose und verlorene Lebensjahre bei Philadelphia-Chromosom-positiver ALL***

Die Ph+ ALL ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, verbunden mit schnellem Krankheitsfortschreiten, schlechten Heilungsaussichten, einem raschen Verlust an Lebensqualität und kurzen Überlebenszeiten. Vor dem Aufkommen von TKIs hatten Erwachsene, bei denen eine Ph+ ALL diagnostiziert wurde, eine Langzeitüberlebensrate von nur 10 % bis 20 %. Die Einführung von TKIs hat insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung des Überlebens bei neu diagnostizierter Ph+ B-Vorläufer ALL



geführt, mittlerweile kann etwa jeder zweite Patient geheilt werden (Wermann 2018). Allerdings ist die Prognose für Patienten mit rezidivierter Erkrankung trotz Verfügbarkeit von TKIs (einschließlich Substanzen der zweiten und späterer Generationen) nach wie vor schlecht (Abou Dalle 2019).

Evidenz zu TKIs der zweiten oder einer späteren Generation stammt im Allgemeinen aus kleinen Kohorten und einarmigen klinischen Studien, die in der Regel kurze Remissionen und ein kurzes Gesamtüberleben zeigen. So wurde beispielsweise Dasatinib (ein TKI der zweiten Generation) im Rahmen einer Dosisoptimierungsstudie an 84 Erwachsenen mit Ph+ B-Vorläufer ALL und Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib untersucht (Lilly 2010). Die meisten Patienten (81 %) waren nach vorheriger Imatinib-Behandlung resistent (d. h. r/r). Das mediane Gesamtüberleben im Behandlungsarm mit einmal täglicher Dasatinib-Gabe von 140 mg (der in Europa zugelassenen Dosis (Bristol-Myers Squibb 2019b)) lag bei nur 6,5 Monaten. Ponatinib wurde in der zulassungsrelevanten einarmigen Phase II-Studie PACE untersucht. Die Studie umfasste eine Kohorte mit 32 Patienten mit Ph+ B-Vorläufer ALL, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber einem TKI der zweiten Generation (Dasatinib oder Nilotinib) aufwiesen (Cortes 2013). Die meisten Patienten in der Kohorte mit Ph+ ALL der PACE-Studie hatten eine r/r Erkrankung (77 % r/r nach Vortherapie mit Dasatinib, 62 % r/r nach Vortherapie mit Nilotinib). Darüber hinaus war die Kohorte mit Ph+ ALL der PACE-Studie stark vorbehandelt, da die meisten Patienten (81 %) zuvor bereits mindestens zwei TKIs erhalten hatten. Nach drei Jahren lebten nur noch 12 % der Patienten und das mediane Gesamtüberleben lag bei etwa 8 Monaten (Cortes 2018).

Die ungünstigen Daten aus klinischen Studien werden von der Evidenz aus dem Versorgungsalltag untermauert. Eine Propensity-Score-Analyse einer Kohorte mit 55 Erwachsenen mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL im Versorgungsalltag in Italien und Spanien, die ihre Erstdiagnose im Jahr 2000 oder später erhielten, zeigt, dass unter den derzeit verfügbaren Salvage-Therapien (TKIs und / oder zytotoxische Chemotherapie) das mediane Gesamtüberleben für Erwachsene mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL ca. 5,5 Monate ab dem Beginn der Behandlung und die 2-Jahres-Überlebensrate weniger als 10 % beträgt (Amgen 2018) (siehe Abbildung 3-3).

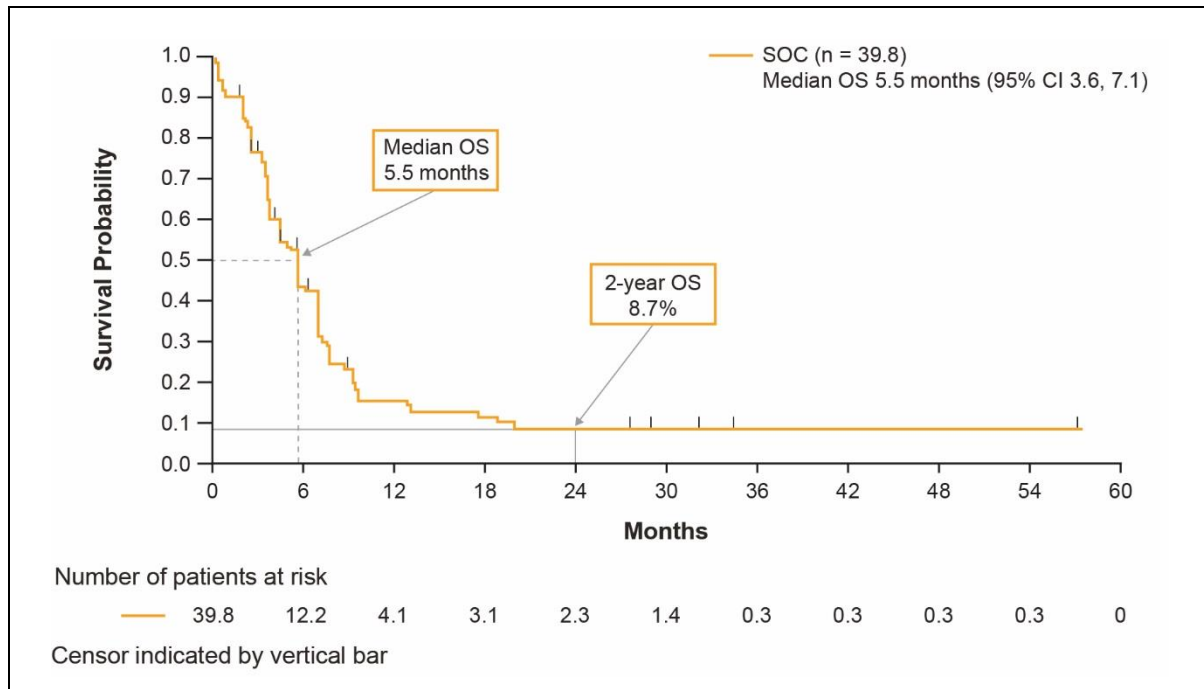


Abbildung 3-3: Gesamtüberleben bei Erwachsenen mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL unter Behandlung mit lokalen Therapiestandards

OS: Gesamtüberleben (overall survival); SOC: Therapiestandard (standard of care)

Quelle: Propensity score analysis report, 2018 (Amgen 2018)

Zudem betrifft die Ph+ ALL bei Erwachsenen häufig Personen im erwerbsfähigen Alter: nach Daten aus internationalen Registern liegt das mediane Alter bei Diagnose einer ALL zwischen 38 und 54 Jahren (Juliussen 2010; Pulte 2013). Wenn Erwachsene an ALL versterben, sterben sie durchschnittlich 23 bis 39 Jahre zu früh. Die aufgrund der ALL verlorenen Lebensjahre (Years of Life Lost, YLL) übersteigen bei weitem jene anderer, häufigerer maligner Erkrankungen. In Deutschland werden die verlorenen Lebensjahre aufgrund von ALL bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr YLL als beim Non-Hodgkin-Lymphom (13 Jahre), bei Krebserkrankungen der Prostata (6 Jahre), der Lunge (12 Jahre) oder der Brust (14 Jahre) (Katz 2015). Obschon Erwachsene mit Ph+ ALL im Schnitt etwas älter sind als Erwachsene mit Ph- ALL, sind hier dennoch aller Wahrscheinlichkeit nach unverhältnismäßig viele YLL zu verzeichnen.

Es besteht somit ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf in diesen schwer zu behandelnden Populationen.

### Fazit

Eine Immuntherapie mit Blinatumomab bietet einen alternativen Wirkmechanismus zu TKIs sowie eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Blinatumomab ist daher ein wichtiger Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei Patienten mit Ph+ B-Vorläufer ALL, bei denen TKIs versagt haben und keine alternative Therapieoptionen bestehen. Mit Blinatumomab erhalten diese Patienten eine erneute Chance auf das Erreichen einer Remission. Für Patienten,

bei denen die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung eine HSZT rechtfertigt, ist das Erreichen einer stabilen Remission Voraussetzung der Durchführung einer alloHSZT. Das Erreichen einer Remission ist für Patienten mit r/r Erkrankung trotz der zur Verfügung stehenden Therapien nur selten möglich. Mit Blinatumomab steht ein Wirkstoff mit einem alternativen Wirkmechanismus zur Verfügung, womit auch für Patienten ohne weitere Therapieoptionen eine neue Chance auf Erreichen einer Remission besteht. Zudem ermöglicht Blinatumomab auch älteren Patienten, für die bisher häufig nur eine altersadaptierte palliative Therapie in Frage kam, eine weitere Remission und damit die Möglichkeit, ein verlängertes Überleben unter besserer Lebensqualität zu erreichen.

### 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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die ALL ist eine der häufigsten neoplastischen Erkrankung bei Kindern, aber eine sehr seltene maligne Erkrankung bei Erwachsenen (DGHO 2020; Gökbuget 2011; Hoelzer 2016; NCCN 2020a, 2020b; NCI 2020; RKI 2019). Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 pro Jahr (DGHO 2020). 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 2020).

Nach der Leitlinie der DGHO ist der größte Teil der Fälle von ALL des Erwachsenen (ca. 75 %) Leukämien der lymphatischen B-Zellreihe (B-ALL); ca. 25 % der ALL des Erwachsenen entstammen der T-Zellreihe (DGHO 2020). Die B-ALL wird je nach Differenzierungsgrad als B-Vorläufer ALL oder als reifzellige B-ALL klassifiziert. Die B-Vorläufer ALL weist eine Inzidenz von ca. 72 % aller ALL-Fälle auf und wird unterteilt in die pro-B ALL (Inzidenz ca. 11 %), die common-B ALL (Inzidenz ca. 49 %) und die prä-B ALL (Inzidenz ca. 12 %) (DGHO 2020).

Im Weiteren wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz der Inzidenz entspricht, da der Therapieversuch mit Blinatumomab gemäß Fachinformation und Leitlinie im ersten Jahr stattfindet und damit nur inzidente Patienten betrifft. Außerdem bietet die Inzidenz eine validere

Basis, da die Verwendung der Prävalenz eine Überschätzung der Patientenzahlen bedeuten würde.

Angesichts der eingeschränkten Verfügbarkeit von Registerdaten bzw. Annahmen für die deutsche Bevölkerung beim Krankheitsbild der r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL wurden für die Ermittlung der Inzidenz Daten aus der DGHO-Leitlinie, dem GMALL-Register sowie dem ZfKD herangezogen (DGHO 2020; Kompetenznetz Leukämie 2017; ZfKD 2020). Die Inzidenzzahlen wurden anhand der verfügbaren internationalen Publikationen überprüft und bei Abweichungen zu den deutschen Quellen mit Spannen dargestellt. Die herangezogene Systematik zur Berechnung der Inzidenz der r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL orientiert sich generell an dem bereits im Rahmen der ersten vier Bewertungen von Blinatumomab bewerteten Vorgehens durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und wurde entsprechend aktualisiert und angepasst (IQWiG 2016, 2017, 2019a, 2019b).

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 2012 bis einschließlich 2016 dargestellt. Diese Auswertung basiert auf den Fallzahlen des ZfKD zur ALL (ICD-10 Kode C91.0) des RKI (ZfKD 2020).

Zur Bestimmung der Zielpopulation wird in folgenden fünf Schritten vorgegangen:

1. Alterseingrenzung der ALL Neuerkrankungsfälle
2. Ableitung der Inzidenzspanne
3. Patientenanteil mit B-Vorläufer ALL
4. Patientenanteil mit Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL
5. Patientenanteil mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer ALL nach zwei vorangegangenen TKI-Behandlungen

### ***1. Schritt: Bestimmung der ALL Neuerkrankungsfälle zwischen 2012 und 2016 und Differenzierung der relevanten Altersklassen***

Den Ausgangspunkt der nachfolgenden Herleitung der Patientenzahlen bilden die Angaben des ZfKD, welches jährlich Inzidenz und Prävalenz von Krebserkrankungen in Deutschland berichtet. Auf gesonderte Anfrage beim ZfKD wurden für die ALL (ICD-10 Kode C91.0) die Inzidenz-Daten der letzten fünf zur Verfügung stehenden Jahre 2012 bis 2016 für die Altersklassen 18 bis  $\geq 80$  Jahre, bereitgestellt (vergleiche hierzu auch Tabelle 3-D).

Tabelle 3-D: Anzahl der ALL-Patienten  $\geq 18$  Jahre in Deutschland von 2012 bis 2016 nach Geschlecht

	2012		2013		2014		2015		2016	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
$\geq 18$ Jahre	250	255	230	286	240	294	238	264	247	286
<b>Summe <math>\geq 18</math> Jahre</b>	505		517		534		502		533	

ALL: Akute lymphatische Leukämie  
Quelle: (ZfKD 2020)

## **2. Schritt: Bestimmung der oberen und unteren Inzidenzgrenze in der Altersklasse der Zielpopulation $\geq 18$ Jahre**

Für die Berücksichtigung der Schwankungen hinsichtlich der Erkrankungsrate in Deutschland wird die höchste und niedrigste Anzahl neuerkrankter ALL-Patienten von 18 Jahren und älter innerhalb der letzten zur Verfügung stehenden fünf Jahre von 2012 bis 2016 verwendet.

Entsprechend sind für die untere Grenze 502 ALL-Patienten (Jahr 2015) und für die obere Grenze 534 ALL-Patienten (Jahr 2014) im Alter  $\geq 18$  Jahren anzusetzen (vergleiche hierzu auch Tabelle 3-D).

Für die weitere Differenzierung der ALL-Population werden unterschiedliche Literaturquellen herangezogen. Die Kalkulation der Patientenzahlen basiert auf der in Tabelle 3-D hergeleiteten Spanne der Inzidenzzahlen, basierend auf der gesonderten Auswertung der Fallzahlen durch das ZfKD.

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

Etwa 75 % bis 76 % der ALL-Erkrankungen entstehen durch die Entartung von Zellen der B-Zelllinie (DGHO 2020; Kompetenznetz Leukämie 2017; Terwilliger 2017). 70 % bis 72 % aller ALL-Erkrankungen sind dabei dem B-Vorläufer-Subtyp zuzuordnen (DGHO 2020; Kompetenznetz Leukämie 2017). Wird dies auf die untere Grenze der 502 ALL-Patienten bzw. die obere Grenze der 534 ALL-Patienten übertragen, resultiert daraus eine Spanne von 351 bis 384 Patienten mit einer B-Vorläufer ALL.

## **4. Schritt: Bestimmung des minimalen und maximalen Patientenanteils mit Ph+ und CD19+ B-Vorläufer ALL**

Innerhalb der B-Vorläufer ALL ist die häufigste wiederkehrende Aberration das Philadelphia-Chromosom bzw. das korrespondierende Fusionstranskript BCR-ABL, mit einer Inzidenz von 30 – 50 % (DGHO 2020). Dies überträgt sich in eine Spanne von 105 bis 192 Patienten mit Ph+ B-Vorläufer ALL.

Das CD19-Molekül wird auf B-Lymphozyten vom Pro-B- bis zum reifen B-Lymphozytenstadium und auf B-Zell-Malignomen wie ALL exprimiert (Kantarjian 2017);

fast alle B-ALL-Patienten (95 bis 100 %) weisen eine starke CD19-Expression auf (Hoelzer 2011; Raponi 2011). Die CD19-Expression beeinflusst das Endergebnis bei der Ableitung der Zielpopulation somit nur sehr geringfügig.

In Patientenzahlen für Deutschland ausgedrückt bedeutet dies 100 bis 192 Patienten  $\geq$  18 Jahre, die jährlich an einer Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL erkranken.

**5. Schritt: Bestimmung des minimalen und maximalen Patientenanteils mit Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL, der nach zwei vorangegangenen TKI-Behandlungen für eine Therapie mit Blinatumomab in Frage kommt**

Aufgrund des hohen Sterberisikos bei Ph+ B-Vorläufer ALL kommen im Falle eines ersten Rezidivs – nach Anwendung eines TKI im Rahmen der Erstlinientherapie – nur etwa 25 % der Patienten für eine weitere TKI-Behandlung in Frage. Dies wird aus einer Studie von Abou Dalle abgeleitet, in der 25 % der Patienten nach einer Erstlinientherapie mit HyperCVAD in Kombination mit einem TKI ein Rezidiv erlitten und eine Zweitlinientherapie erhielten. In dieser Studie erreichten 84 % der Patienten eine zweite Remission, das mediane rezidivfreie Überleben betrug 10,5 Monate, und das 1- bzw. 2-Jahresüberleben 41 % bzw. 20 % (Abou Dalle 2019). Aus Ermangelung von weiterführender Literatur wird näherungsweise davon ausgegangen, dass im Falle eines zweiten oder weiteren Rezidivs somit erneut etwa 25 % der Patienten nach zwei vorangegangenen TKI-Behandlungen für eine Therapie mit Blinatumomab in Frage kommen.

Für Deutschland ist mit einer Patientenzahl zwischen 6 und 12 an erwachsenen Patienten mit Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL, die nach zwei vorangegangenen TKI-Behandlungen für eine Therapie mit Blinatumomab in Frage kommen zu rechnen.

Tabelle 3-E: Inzidenz der Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer ALL

	Inzidenz		Spanne der %-Anteile	
	Min	Max	Min	Max
<b>1. und 2. Schritt</b>				
ALL, Datenjahre 2012 bis 2016, $\geq 18$ Jahre <sup>a</sup>	502	534	-	-
<b>3. Schritt</b>				
B-Vorläufer ALL <sup>b</sup>	351	384	70 %	72 %
<b>4. Schritt</b>				
Ph+ B-Vorläufer ALL <sup>c</sup>	105	192	30 %	50 %
Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL <sup>d</sup>	100	192	95 %	100 %
<b>5. Schritt</b>				
Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL die im Falle eines ersten Rezidivs nach einer Erstlinientherapie mit TKI eine weitere TKI-Behandlung erhalten <sup>e</sup>	25	48	25 %	25 %
Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL, die im Falle eines zweiten Rezidivs nach zwei TKI-Behandlungen für eine Behandlung mit Blinatumomab in Frage kommen <sup>e</sup>	<b>6</b>	<b>12</b>	25 %	25 %
Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte mithilfe von Microsoft <sup>®</sup> Excel (Amgen 2020a).				
a: (ZfKD 2020)				
b: (DGHO 2020; Kompetenznetz Leukämie 2017)				
c: (DGHO 2020)				
d: (Hoelzer 2011; Raponi 2011)				
e: (Abou Dalle 2019)				
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor				

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 die Angabe von Quellen.*

Im zeitlichen Verlauf zeigen sich für Deutschland für die ALL seit 2003 keine wesentlichen Veränderungen in den altersstandardisierten Inzidenzraten (Kraywinkel 2017). Diese Annahme basiert auf der Auswertung der Fallzahlen des ZfKD zur ALL zwischen den Jahren 2012 und 2016 (vgl. Tabelle 3-D) (ZfKD 2020). Die mittlere jährliche Inzidenzrate der jeweiligen fünf Jahre betrug 518 ALL-Erkrankungen bei  $\geq 18$ -Jährigen, mit einer sehr geringen jährlichen Schwankungsbreite ( $< \pm 8\%$ ) 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*



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	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption 6 – 12	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption 5 – 11
Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte mithilfe von Microsoft® Excel (Amgen 2020a). ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

*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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.*

Der Anteil der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) betrug im Jahr 2019 87,7 %; dies entspricht 73,0 Millionen GKV-Versicherten (BMG 2020) bei 83,2 Millionen Einwohnern Deutschlands (Destatis 2020).

Unter dieser Berechnungsgrundlage erkranken in Deutschland jährlich ca. 5 bis 11 erwachsene Patienten an einer r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL innerhalb des GKV-Systems.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Blinatumomab	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	Gering	5 – 11
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

*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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

Um Informationen für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 zu erhalten, wurden verschiedene Recherchen durchgeführt. Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) wurde am 16.10.2020 bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) und der Onkopedia Internetseite (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>) mit dem Suchbegriff „Akute Lymphatische Leukämie“ und „Leukämie“ nach einer Leitlinie für ALL 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, 2020; GPOH 2016).

Darüber hinaus wurde eine Suche zur ALL nach internationalen Leitlinien gemäß der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) und dem NCCN durchgeführt. Dabei wurden neben der aktuellen NCCN-Leitlinie auch die ESMO-Leitlinie von Hoelzer et al. identifiziert (Hoelzer 2016; NCCN 2020a, 2020b).

Für die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz wurden auf der Homepage des RKI ([https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html)) und der GMALL (<https://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. Abou Dalle I., Kantarjian H. M., Short N. J. et al. 2019. *Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors*. American Journal of Hematology 94 (12), S. 1388–1395.
2. American Cancer Society (ACS) 2018a. *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: 30.10.2020.

3. American Cancer Society (ACS) 2018b. *What Is Acute Lymphocytic Leukemia?* Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html>, abgerufen am: 30.10.2020.
4. Amgen 2014. *Studienbericht der 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.
5. Amgen 2016. *Studienbericht der Primäranalyse der Studie 00103311 (TOWER): A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study)*. Data on file.
6. Amgen 2018. *Cost-Effectiveness Model for Blincyto® (Blinatumomab) for the Treatment of Adult Patients with Philadelphia Chromosome Positive Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia from a Canadian Healthcare Sector Perspective*. Data on file.
7. Amgen 2020a. *Berechnung der Größe der Zielpopulation von Blinatumomab (BLINCYTO®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption*. Data on file.
8. Amgen 2020b. *Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 12.01.2021.
9. Bassan R., Gatta G., Tondini C. et al. 2004. *Adult acute lymphoblastic leukaemia*. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2004 (50), S. 223–261.
10. 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.
11. Benjamini O., Dumlaio T. L., Kantarjian H. et al. 2014. *Phase II trial of HyperCVAD and Dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia*. American Journal of Hematology 89 (3), S. 282–287.
12. Bernt K. M. und Hunger S. P. 2014. *Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia*. Frontiers in Oncology 4, S. 54.
13. Bristol-Myers Squibb 2019a. *Fachinformation - SPRYCEL® 10 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand: Juni 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 16.09.2020.
14. Bristol-Myers Squibb 2019b. *Fachinformation - SPRYCEL® Filmbtabletten: Stand: Juni 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 16.09.2020.

15. Brown P. A., Ji L., Xu X. et al. 2019. *A Randomized Phase 3 Trial of Blinatumomab Vs. Chemotherapy As Post-Reinduction Therapy in High and Intermediate Risk (HR/IR) First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) in Children and Adolescents/Young Adults (AYAs) Demonstrates Superior Efficacy and Tolerability of Blinatumomab: A Report from Children's Oncology Group Study AALL1331*. Blood 134 (Supplement\_2), S. LBA-1-LBA-1.
16. Brüggemann M., Raff T. und Kneba M. 2012. *Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?* Blood 120 (23), S. 4470–4481.
17. Brüggemann M., Schrauder A., Raff T. et al. 2010. *Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008*. Leukemia 24 (3), S. 521–535.
18. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019*. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2019\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf), abgerufen am: 27.08.2020.
19. Cortes J. E., Kim D.-W., Pinilla-Ibarz J. et al. 2013. *A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias*. The New England Journal of Medicine 369 (19), S. 1783–1796.
20. Cortes J. E., Kim D.-W., Pinilla-Ibarz J. et al. 2018. *Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial*. Blood 132 (4), S. 393–404.
21. DeAngelo D. J. 2012. *Managing chronic myeloid leukemia patients intolerant to tyrosine kinase inhibitor therapy*. Blood Cancer Journal 2, S. e95.
22. 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*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/version-16032017T103559/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 02.11.2020.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 16.10.2020.
24. El Fakih R., Jabbour E., Ravandi F. et al. 2018. *Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults*. American Journal of Hematology 93 (2), S. 286–295.
25. Gainor J. F. und Chabner B. A. 2015. *Ponatinib: Accelerated Disapproval*. The Oncologist 20 (8), S. 847–848.

26. 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/025-0141\\_S1\\_Akute\\_lymphoblastische\\_Leukaemie\\_ALL\\_2016-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0141_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf), abgerufen am: 16.10.2020.
27. Gökbüget N. 2011. *Stem cell transplantation*, in: Gökbüget N. (Hrsg.), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 101–116.
28. Gökbüget N. 2013. *How I treat older patients with ALL*. *Blood* 122 (8), S. 1366–1375.
29. Gökbüget N. 2015. *Aktuelle Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen*. *Der Internist* 56 (4), S. 344–353.
30. Gökbüget N. 2017a. *Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen*. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 142 (03), S. 170–175.
31. Gökbüget N. 2017b. *Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen*. *Der Onkologe* 23 (7), S. 522–531.
32. Gökbüget N., Hehn S., Wolf A. et al. 2016. *Die akute lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen: Wissenswerte Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige - Ausgabe 09/2016*. Verfügbar unter: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/sites/kompetenznetz-leukaemie/content/e53457/e55049/e54806/ALL\\_Broschuere.pdf](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/sites/kompetenznetz-leukaemie/content/e53457/e55049/e54806/ALL_Broschuere.pdf), abgerufen am: 02.11.2020.
33. Gökbüget N., Kneba M., Raff T. et al. 2012a. *Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies*. *Blood* 120 (9), S. 1868–1876.
34. Gökbüget N., Stanze D., Beck J. et al. 2012b. *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.
35. Hoelzer D. 2011. *Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia*. *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program 2011, S. 243–249.
36. 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 : Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (Suppl 5), S. v69-v82.
37. Holowiecki J., Krawczyk-Kulis M., Giebel S. et al. 2008. *Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study*. *British Journal of Haematology* 142 (2), S. 227–237.

38. Hummel H.-D. und S Topp M. 2016. *Adverse Events in Adults with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Literature Review of Recent Clinical Trials*. Journal of Leukemia 04 (01), S. 1000208.
39. Hunger S. P. und Mullighan C. G. 2015. *Acute Lymphoblastic Leukemia in Children*. The New England Journal of Medicine 373 (16), S. 1541–1552.
40. Incyte 2019. *Fachinformation - Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten: Stand: August 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 16.09.2020.
41. 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: 24.08.2020.
42. 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: 24.08.2020.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019a. *Blinatumomab - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0: IQWiG-Berichte – Nr. 764 (Auftrag: G19-07)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2999/2019-02-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Blinatumomab\\_ALL-D-397.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2999/2019-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf), abgerufen am: 24.08.2020.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019b. *Blinatumomab - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0: IQWiG-Berichte – Nr. 765 (Auftrag: G19-08)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2968/2019-02-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Blinatumomab-D-429.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2968/2019-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-429.pdf), abgerufen am: 24.08.2020.
45. Juliusson G., Karlsson K. und Hallbook H. 2010. *Population-based analyses in adult acute lymphoblastic leukemia*. Blood 116 (6), S. 1011; author reply 1012.
46. Kantarjian H., Stein A., Gökbüget N. et al. 2017. *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*. The New England Journal of Medicine 376 (9), S. 836–847.
47. 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.
48. Kompetenznetz Leukämie 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>, abgerufen am: 13.05.2020.
49. Kraywinkel K. und Spix C. 2017. *Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland*. Der Onkologe 23 (7), S. 499–503.

50. Larson R. A. und Anastasi J. 2008. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification*, in: Faderl S. H. (Hrsg.), *Acute Leukemias*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 109–118.
51. Leak Bryant A., Lee Walton A., Shaw-Kokot J. et al. 2015. *Patient-Reported Symptoms and Quality of Life in Adults With Acute Leukemia: A Systematic Review*. *Oncology Nursing Forum* 42 (2), S. E91-E101.
52. Lilly M. B., Ottmann O. G., Shah N. P. et al. 2010. *Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study*. *American Journal of Hematology* 85 (3), S. 164–170.
53. Miller G. D., Bruno B. J. und Lim C. S. 2014. *Resistant mutations in CML and Ph<sup>+</sup>ALL - role of ponatinib*. *Biologics : targets & therapy* 8, S. 243–254.
54. National Cancer Institute (NCI) 2020. *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ<sup>®</sup>): Health Professional Version*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>, abgerufen am: 24.08.2020.
55. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020a. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2020 - October 23, 2020*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>). Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf), abgerufen am: 28.10.2020.
56. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020b. *Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2020 - November 25, 2019*. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ped\\_all.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf), abgerufen am: 16.10.2020.
57. Novartis Pharma 2020a. *Fachinformation - Glivec<sup>®</sup> Filmtabletten: Stand: Mai 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 16.09.2020.
58. Novartis Pharma 2020b. *Fachinformation - Kymriah<sup>®</sup> 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion: Stand: März 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 16.09.2020.
59. Oriol A., Vives S., Hernández-Rivas J.-M. et al. 2010. *Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group*. *Haematologica* 95 (4), S. 589–596.
60. Pasvolsky O., Leader A., Iakobishvili Z. et al. 2015. *Tyrosine kinase inhibitor associated vascular toxicity in chronic myeloid leukemia*. *Cardio-Oncology* 1 (5), S. 1–10.
61. Pfizer 2019. *Fachinformation - Besponsa<sup>®</sup> 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: August 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 16.09.2020.



62. Pinilla-Ibarz J., Cortes J. und Mauro M. J. 2011. *Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia*. *Cancer* 117 (4), S. 688–697.
63. Pulte D., Redaniel M. T., Jansen L. et al. 2013. *Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of patients from minority groups*. *Haematologica* 98 (2), S. 222–229.
64. Raponi S., Propriis 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.
65. Rea D. 2015. *Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia*. *Annals of Hematology* 94 Suppl 2, S. S149-58.
66. Ribera J. M., Oriol A., Morgades M. et al. 2014. *Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial*. *Journal of Clinical Oncology* 32 (15), S. 1595–1604.
67. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile), abgerufen am: 24.08.2020.
68. Ronson A., Tvito A. und Rowe J. M. 2017. *Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphocytic Leukemia*. *Current treatment Options in Oncology* 18 (3), S. 20.
69. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020. *Ab 2011: Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>, abgerufen am: 28.08.2020.
70. Tavernier E., Boiron J.-M., Huguet F. et al. 2007. *Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial*. *Leukemia* 21 (9), S. 1907–1914.
71. Terwilliger T. und Abdul-Hay M. 2017. *Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update*. *Blood Cancer Journal* 7 (6), S. e577.
72. Thomas D. A., Kantarjian H., Smith T. L. et al. 1999. *Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy*. *Cancer* 86 (7), S. 1216–1230.
73. Thomas X. und Le Q.-H. 2003. *Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia*. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* 8 (4), S. 233–242.
74. van der Velden V. H. J., Hochhaus A., Cazzaniga G. et al. 2003. *Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects*. *Leukemia* 17 (6), S. 1013–1034.

75. Wermann W. K. und Gökbuget N. 2018. *Therapiestrategien bei Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie*. Im Focus Onkologie 21 (3), S. 38–48.
76. Yiallourous M. 2019. *Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Kurzinformation*.  
Verfügbar unter:  
[https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinformation24062019-h\\_ge.pdf](https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinformation24062019-h_ge.pdf), abgerufen am: 17.09.2020.
77. Zabriskie M. S., Eide C. A., Tantravahi S. K. et al. 2014. *BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia*. Cancer Cell 26 (3), S. 428–442.
78. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2020. *ALL - Anzahl der Neuerkrankungen von 2011 bis 2016*. Data on file.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Blinatumomab	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	In Zyklen	<u>Induktionstherapie:</u> 2 Zyklen <sup>a</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 Blinatumomab erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2020). 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-C).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</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 2020).

Ein Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion (mittels Infusionspumpe) mit kontinuierlicher Flussrate, gefolgt von einem behandlungsfreien Intervall von 14 Tagen. Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu zwei Zyklen Blinatumomab erhalten. Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh) nach zwei Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu drei weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2020).

**Behandlungsdauer gemäß Versorgungsrealität**

Die bisherigen Erfahrungen mit Blinatumomab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL verdeutlichen, dass die Einleitung einer Konsolidierungstherapie die Ausnahme ist und nur sehr wenige Patienten eine Behandlung mit Blinatumomab über zwei Zyklen hinaus erhalten (Amgen 2017a). Die Versorgungsrealität wird durch die Zulassungsstudie 20120216 (ALCANTARA) widerspiegelt. Relevant für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Beteiligung von drei Studienzentren in Deutschland, bei insgesamt 19 an der Studie teilnehmenden Zentren in Europa und USA (Amgen 2015a). Der Prozentsatz aller Patienten, die einen weißen ethnischen Hintergrund hatten, war mit 86,7 % im Full-Analysis-Set (FAS), welches N = 45 Patienten umfasst und alle Patienten einschließt, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten (entspricht der Intention-to-treat (ITT)-Population), am höchsten. Ein hoher Anteil der Patienten in der Studie 20120216 (ALCANTARA) wurde in Europa behandelt, mit einem Gesamtanteil von 75,6 % der Patienten im FAS (Amgen 2015b).

Die in Tabelle 3-F dargestellten Patientenanteile in Bezug auf die Anzahl begonnener Therapiezyklen beruhen auf dem FAS der Studie 20120216 (ALCANTARA). Diese Übersicht zeigt, dass lediglich 26,7 % der Patienten überhaupt eine Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab begonnen haben. Ein vierter bzw. fünfter Therapiezyklus wurde nur von 35,6 % der Patienten begonnen. Die mittlere Anzahl von 2,2 Behandlungszyklen, entsprechend rund 62 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 Fachinformation liegt (Amgen 2017b, 2020).

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

Zyklus	Patientenanteil <sup>a</sup> in Studie 20120216 (ALCANTARA) N = 45	Mittlere Anzahl von Behandlungszyklen mit Blinatumomab gemäß Fachinformation
Zyklus 1, n(%)	45 (100 %)	2,2
Zyklus 2, n(%)	28 (62 %)	
Zyklus 3, n(%)	12 (27 %)	
Zyklus 4, n(%)	9 (20 %)	
Zyklus 5, n(%)	7 (16 %)	
a: FAS 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 <sup>a</sup> (ggf. Spanne)
Blinatumomab	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	In Zyklen	<u>Induktionstherapie:</u> 56 Tage (2 Zyklen) <sup>b</sup>
			<u>Ggf. Konsolidierungstherapie:</u> weitere 28 bis 84 Tage (1 bis 3 weitere Zyklen) <sup>b</sup>
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
<p>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.</p> <p>a: Die ermittelten Behandlungstage beruhen auf den Angaben der Fachinformation, wonach für jeden Behandlungszyklus 28 Behandlungstage berechnet werden (Amgen 2020). 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 Blinatumomab erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2020). 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; CD: Cluster of Differentiation; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</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 Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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: Jahresverbrauch 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) <sup>a</sup>	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Blinatumomab	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	<u>Induktionstherapie:</u> 56 Tage (2 Zyklen) <sup>b,c</sup>	Zyklus 1: 9 µg/Tag für die Behandlungstage 1 bis 7 1 DSF pro Tag (28 µg/Tag) für die Behandlungstage 8 bis 28 Zyklus 2: 1 DSF pro Tag (28 µg/Tag)	Zyklus 1: 24 DSF Zyklus 2: 28 DSF
		<u>Ggf. Konsolidierungstherapie:</u> weitere 28 bis 84 Tage (1 bis 3 weitere Zyklen) <sup>b,d</sup>	1 DSF pro Tag (28 µg/Tag)	28 bis 84 DSF
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
<p>a: Die ermittelten Behandlungstage beruhen auf den Angaben der Fachinformation, wonach für jeden Behandlungszyklus 28 Behandlungstage berechnet werden (Amgen 2020). 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 Blinatumomab erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2020). 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-C).</p>				

---

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

c: In den ersten 2 Behandlungszyklen kommen bei Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 45$  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 2020).

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

ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; DSF: Durchstechflasche; kg: Kilogramm;  $\mu$ g: Mikrogramm; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor



*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 2020). Diese Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt eine mögliche Unterschätzung dar und kann abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten nach Ermessen des behandelnden Arztes länger sein.

Tabelle 3-5 basiert auf den Angaben für Blinatumomab gemäß Fachinformation. Diese sieht vor, dass Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 45$  kg, wovon bei Erwachsenen im Regelfall ausgegangen werden kann, im ersten Behandlungszyklus während der Behandlungstage 1 bis 7 mit 9  $\mu\text{g}$  pro Behandlungstag und nachfolgend mit 28  $\mu\text{g}$  pro Behandlungstag dosiert werden. Daraus ergibt sich über die maximal fünf Behandlungszyklen ein Maximalbedarf an 136 Durchstechflaschen (DSF) pro Patient und Jahr, wovon 52 DSF in der Induktionstherapie und bis zu 84 DSF in der Konsolidierungstherapie anfallen.

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

Wird der Verbrauch anhand der mittleren Anzahl an Behandlungszyklen der Studie 20120216 (ALCANTARA) herangezogen, ergibt sich in der Versorgungsrealität für eine mittlere Anzahl von 2,2 Behandlungszyklen ein Bedarf an 58 DSF. Dieser Verbrauch liegt deutlich unter dem Jahresdurchschnittsverbrauch von 136 DSF gem. Fachinformation (vgl. Tabelle 3-5).

### **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.*

*Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Blinatumomab	2.637,24 € pro DSF	2.488,13 € pro DSF
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-
DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Auszug ist vom Stand 01.01.2021 (Lauer Fischer 2021)		

*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-G). 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-G: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

<b>Bezeichnung</b>	<b>Preise in Euro</b>
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)	2.104,81
Apothekenabgabepreis (AAP) <sup>a</sup>	2.637,24
abzüglich Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel (7 % vom ApU)	- 147,34
abzüglich Apothekenabschlag	- 1,77
Kosten je DSF	= 2.488,13
a: Unter Berücksichtigung einer gesetzlichen Mehrwertsteuer von 19 % AAP: Apothekenabgabepreis; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; DSF: Durchstechflasche Quelle: Auszug ist vom Stand 01.01.2021 (Lauer Fischer 2021)	

### 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 Zulassungsstudie 20120216 (ALCANTARA), herangezogen.

#### *Kosten gemäß Fachinformation*

Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu zwei Zyklen Blinatumomab erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach zwei Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu drei weiteren Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2020).

Tabelle 3-H 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 mit bis zu drei weiteren Zyklen der Konsolidierungstherapie behandelt werden.

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

Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Anzahl DSF pro Zyklus pro Patient	Kosten pro Patient <sup>a</sup>	GKV-Zielpopulation pro Zyklus <sup>b</sup>	Kosten in Euro
<u>Induktionstherapie<sup>c</sup></u> : 2 Zyklen	52 (24+28)	129.382,76 €	5 bis 11	646.913,80 € bis 1.423.210,36 €
<u>Ggf. Konsolidierungstherapie<sup>c</sup></u> : 1 bis 3 weitere Zyklen	28 bis 84	69.667,64 € bis 209.002,92 €		348.338,20 € bis 2.299.032,12 €
Gesamt	Induktions- und ggf. Konsolidierungstherapie (2 bis 5 Zyklen)			646.913,80 € bis 3.722.242,48 €

a: Anzahl DSF multipliziert mit den Kosten je DSF (vgl. Tabelle 3-G)  
b: Gemäß Berechnung der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet (vgl. Abschnitt 3.2.4)  
c: Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen Blinatumomab als Induktionstherapie erhalten. Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (Amgen 2020).  
DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

#### *Kosten gemäß Versorgungsrealität*

Die Versorgungsrealität wird durch die Zulassungsstudie 20120216 (ALCANTARA) widerspiegelt. Ausgehend von der mittleren Anzahl an Behandlungszyklen im Rahmen dieser Studie (siehe Abschnitt 3.3.1) werden für die Gesamtkosten 2,2 Zyklen gemäß Fachinformation berücksichtigt (Amgen 2020). Daraus ergibt sich für die Kosten gemäß der Versorgungsrealität eine Spanne von 721.557,70 € bis 1.587.426,94 € (siehe Tabelle 3-I).

Tabelle 3-I: Berechnung der maximal möglichen Kosten gemäß Versorgungsrealität

Zyklus <sup>a</sup>	Durchschnittliche Anzahl DSF pro Zyklus pro Patient	Kosten pro Patient <sup>b</sup>	GKV-Zielpopulation pro Zyklus <sup>c</sup>	Kosten in Euro
Zyklus 1+2	52	129.382,76 €	5 bis 11	646.913,80 € bis 1.423.210,36 €
Weitere 0,2 Zyklen in Zyklus 3	6	14.928,78 €		74.643,90 € bis 164.216,58 €
Gesamt				721.557,70 € bis 1.587.426,94 €

a: Gemäß der mittleren Anzahl von Behandlungszyklen mit Blinatumomab von 2,2 (vgl. Abschnitt 3.3.1)  
b: Anzahl DSF multipliziert mit den Kosten je DSF  
c: Gemäß Berechnung der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet (vgl. Abschnitt 3.2.4)  
DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. 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 Fachinformation 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 Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Blinatumomab	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Behandlung	1
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor				

*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 2020).

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 jedes Zyklus werden 20 mg Dexamethason intravenös eine Stunde vor Beginn des Zyklus als Prämedikation angewendet (Amgen 2020).

Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen. Zusätzlich wird eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im ZNS vorzubeugen (Amgen 2020). 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 2020).

Die Anzahl der für die 28 Behandlungstage pro Zyklus benötigten Infusionsbeutel ist abhängig von der gewählten Infusionsdauer, wonach per Fachinformation Blinatumomab über eine Dauer von 24 (10 ml/Stunde), 48 (5 ml/Stunde), 72 (3,3 ml/Stunde), oder 96 (2,5 ml/Stunde) Stunden verabreicht werden kann (Amgen 2020). Für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption werden für Tag 1 bis 7 des ersten Zyklus in Abhängigkeit von Körperoberfläche bzw. Gewicht mindestens 2 und maximal 7 Infusionsbeutel sowie für Tag 8 bis 28 im Zyklus 1 mindestens 6 und maximal 21 Infusionsbeutel hergestellt. Für die weiteren bis zu vier Zyklen werden jeweils mindestens 7 und maximal 28 Beutel mit Infusionslösung hergestellt. Somit werden im Rahmen der Induktionstherapie (Zyklus 1 und 2) insgesamt mindestens 15 und maximal 56 Infusionslösungen und im Rahmen der Konsolidierungstherapie (Zyklus 3 bis 5) insgesamt mindestens 21 und maximal 84 Infusionslösungen hergestellt. Daraus ergeben sich sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 1.065,00 € bis 3.976,00 € für die Induktionstherapie und 1.491,00 € bis 5.964 € für die Konsolidierungstherapie.

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 2016, 2017).

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 2020). 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 2020). 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 Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) 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)

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
Blinatumomab	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	Bereitstellung einer Infusionspumpe	-
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-

ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

### 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>
<b>Jahrestherapiekosten gemäß Fachinformation</b>					
Blinatumomab	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	<u>Induktions-</u> <u>therapie<sup>b</sup></u> : 2 Zyklen (5 DSF) 129.382,76 €	-	-	129.382,76 €
		<u>Ggf. Konsolidierungs-</u> <u>therapie<sup>b</sup></u> : 1 bis 3 weitere Zyklen (28 bis 84 DSF) 69.667,24 € bis 209.002,92 €	-	-	69.667,64 € bis 209.002,92 €
		<u>Induktions-</u> <u>und ggf. Konsolidierungs-</u> <u>therapie<sup>b</sup></u> : 2 bis 5 Zyklen (52 bis 136 DSF) 129.382,76 € bis 338.385,68 €	-	-	129.382,76 € bis 338.385,68 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-	-

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>
<b>Jahrestherapiekosten gemäß Versorgungsrealität</b>					
Blinatumomab	Erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq$ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	2,2 Zyklen <sup>c</sup> (58 DSF) 144.311,54 €	-	-	144.311,54 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten werden die Kosten ausgewiesen, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-1, bzw. Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: vgl. Tabelle 3-5</p> <p>c: vgl. Abschnitt 3.3.1</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>					

Wie in Tabelle 3-10 dargestellt, ergeben sich für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq$  2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption für die Behandlung mit Blinatumomab gemäß Fachinformation GKV-relevante Jahrestherapiekosten in Höhe von 129.382,76 € pro Patient für die Induktionstherapie sowie 69.667,64 € bis 209.002,92 € pro Patient für die Konsolidierungstherapie. Davon ausgehend, dass Patienten alle theoretisch möglichen Behandlungszyklen gemäß Fachinformation erhalten (2 bis 5 Behandlungszyklen) ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten von 338.385,68 € pro Patient. Gemäß der Versorgungsrealität ergeben sich für 2,2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab GKV-relevante Jahrestherapiekosten in Höhe von 144.311,54 € 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 Ph+ r/r B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie (ALL) nach Versagen  $\geq 2$  TKIs ist eine sehr seltene Erkrankung, die im deutschen GKV-System jährlich ca. 5 bis 11 erwachsene Patienten betrifft (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **Aktuelle Versorgungssituation**

Die Ph+ ALL ist lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, verbunden mit schnellem Krankheitsfortschreiten, schlechten Heilungsaussichten, einem raschen Verlust an Lebensqualität und kurzen Überlebenszeiten. Vor dem Aufkommen von TKIs hatten Erwachsene, bei denen eine Ph+ ALL diagnostiziert wurde, eine Langzeitüberlebensrate von nur 10 % bis 20 %. Die Einführung von TKIs hat insgesamt zu einer Verbesserung des Überlebens bei neu diagnostizierter Ph+ B-Vorläufer ALL geführt, allerdings ist die Prognose für Patienten mit rezidivierter Erkrankung trotz Verfügbarkeit von TKIs nach wie vor schlecht (Abou Dalle 2019; Wermann 2018). Häufig kommt es zu Resistenzen oder einer Intoleranz gegenüber TKIs. Nach Ausschöpfung dieser Therapieoptionen stand bis vor Kurzem routinemäßig nur eine Salvage-Polychemotherapie zur Verfügung (Bernt 2014; El Fakih 2018; Miller 2014; NCCN 2020; Wermann 2018; Zabriskie 2014). Neue Therapien mit alternativen Wirkmechanismen wie Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin oder Tisagenlecleucel wurden jüngst von den zuständigen Behörden in der EU und / oder den USA zugelassen (Amgen 2020; Novartis Pharma 2020; Pfizer 2019) und deren Anwendung bei Versagen oder Intoleranz gegenüber TKIs in den Leitlinien des NCCN empfohlen (NCCN 2020).

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

Mit der Indikationserweiterung von Blinatumomab für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption steht nun diesen Patienten eine Immuntherapie mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit zur Verfügung. Durch einen alternativen Wirkmechanismus zu TKIs deckt Blinatumomab den therapeutischen Bedarf bei Patienten mit Ph+ B-Vorläufer ALL, bei denen TKIs versagt haben und keine alternative Therapieoptionen bestehen. Mit Blinatumomab erhalten diese Patienten eine erneute Chance auf das Erreichen einer Remission und anschließende HSZT. Zudem ermöglicht Blinatumomab auch älteren Patienten, für die bisher häufig nur eine altersadaptierte palliative Therapie in Frage kam, eine weitere Remission und damit die Möglichkeit, ein verlängertes Überleben unter besserer Lebensqualität zu erreichen.

### **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 2020).

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

Laut der aktuellen Fachinformation sind für Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL im ersten Zyklus mindestens neun und im zweiten Zyklus zwei Behandlungstage in stationärer Versorgung vorgesehen (Amgen 2020). Die weitergehende Versorgung kann, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand des Patienten, ambulant fortgeführt werden.

### **Therapieabbrüche**

Im Verlauf der klinischen Studie 20120216 (ALCANTARA) kam es bei 3 von 45 Patienten (6,7 %) zum permanenten Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Amgen 2017b).

*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 5 bis 11 Patienten (vgl. Abschnitt 3.2.3) für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption.

Für diese schwer zu behandelnden erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs ist Blinatumomab derzeit neben Inotuzumab Ozogamicin oder Tisagenlecleucel 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 für die Zielpopulation zwischen 721.557,70 € und 1.587.426,94 € (vgl. Abschnitt 3.3.3) liegen. Diese liegen dabei unter den GKV-Jahrestherapiekosten, die im Rahmen der Kostenkalkulation gemäß der Fachinformation ermittelt wurden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 und der Studie 20120216 (ALCANTARA) entnommen (Amgen 2017b, 2020). Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten wurden auf Basis der mittleren Therapiedauer in den jeweiligen Zulassungsstudien als Annäherung an die tatsächliche Versorgungsrealität und der aktuellen Fachinformation berechnet (Amgen 2020). Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien des deutschsprachigen und europäischen Raums (DGHO 2020; Gökbuget 2011; GPOH 2016; Hoelzer 2016; Kompetenznetz Leukämie 2017).

### **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. Abou Dalle I., Kantarjian H. M., Short N. J. et al. 2019. *Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors*. American Journal of Hematology 94 (12), S. 1388–1395.
2. Amgen 2015a. *Appendix 16.1.4 zum Studienbericht der Studie 20120216 (ALCANTARA): A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study)*. Data on file.
3. Amgen 2015b. *Interim-Studienbericht der Studie 20120216 (ALCANTARA): A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study)*. Data on file.

4. Amgen 2017a. *Analyse Anzahl Patienten, die im Kalenderjahr 2016 mit Blinatumomab behandelt wurden*. Data on file.
5. Amgen 2017b. *Studienbericht der Studie 20120216 (ALCANTARA): A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study)*. Data on file.
6. Amgen 2020. *Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 12.01.2021.
7. Bernt K. M. und Hunger S. P. 2014. *Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia*. *Frontiers in Oncology* 4, S. 54.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 16.10.2020.
9. El Fakih R., Jabbour E., Ravandi F. et al. 2018. *Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults*. *American Journal of Hematology* 93 (2), S. 286–295.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *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: 29.07.2020.
11. 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 – 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: 29.07.2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Verfahrensordnung. In der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 01.12.2020 B3, in Kraft getreten am 2. Dezember 2020*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2308/VerfO\\_2020-07-16\\_iK-2020-12-02.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2308/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-02.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.
13. 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-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-)

- 014l S1 Akute lymphoblastische Leukaemie ALL 2016-04.pdf, abgerufen am: 16.10.2020.
14. GKV-Spitzenverband 2020. *Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand 1. März 2020*. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM\\_20200301\\_Gesamtversion\\_Anlage\\_3\\_idF\\_der\\_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf), abgerufen am: 08.12.2020.
  15. 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.
  16. 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 : Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (Suppl 5), S. v69-v82.
  17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 08.12.2020.
  18. Kompetenznetz Leukämie 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>, abgerufen am: 13.05.2020.
  19. Lauer Fischer 2021. *LAUER-TAXE®: BLINCYTO - Preis- und Produktstand 01.01.2021*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 11.01.2021.
  20. Miller G. D., Bruno B. J. und Lim C. S. 2014. *Resistant mutations in CML and Ph<sup>+</sup>ALL - role of ponatinib*. *Biologics : targets & therapy* 8, S. 243–254.
  21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2020 - October 23, 2020*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf), abgerufen am: 28.10.2020.
  22. Novartis Pharma 2020. *Fachinformation - Kymriah® 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion: Stand: März 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 16.09.2020.
  23. Pfizer 2019. *Fachinformation - Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: August 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 16.09.2020.
  24. Wermann W. K. und Gökbuget N. 2018. *Therapiestrategien bei Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie*. *Im Focus Onkologie* 21 (3), S. 38–48.

25. Zabriskie M. S., Eide C. A., Tantravahi S. K. et al. 2014. *BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia*. *Cancer Cell* 26 (3), S. 428–442.



### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 2020c).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

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

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

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

#### **Anforderung an die Infrastruktur**

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

#### **Behandlung und Behandlungsdauer**

##### ***Dosierung***

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

Patienten, die eine komplette Remission (CR/CRh<sup>1</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-J: 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 2020b): Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.

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<sup>®</sup>-Behandlung dauerhaft abzusetzen, außer wenn in der untenstehenden Tabelle 3-K anderweitig beschrieben.

<sup>1</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.

Tabelle 3-K: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten

Toxizität	Grad <sup>a</sup>	Maßnahme für Patienten mit 45 kg oder mehr	Maßnahme für Patienten mit weniger als 45 kg
Zytokin-freisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom	Grad 3	BLINCYTO <sup>®</sup> bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO <sup>®</sup> mit 9 µg/Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	BLINCYTO <sup>®</sup> bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO <sup>®</sup> mit 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag erhöhen.
	Grad 4	BLINCYTO <sup>®</sup> dauerhaft absetzen.	BLINCYTO <sup>®</sup> dauerhaft absetzen.
Neurologische Toxizität	Krampf anfälle	BLINCYTO <sup>®</sup> dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.	BLINCYTO <sup>®</sup> dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.
	Grad 3	BLINCYTO <sup>®</sup> für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO <sup>®</sup> mit 9 µg/Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen. Zur Wiederaufnahme mit einer Dosis von 24 mg Dexamethason vorbehandeln. Danach Dexamethason schrittweise über 4 Tage reduzieren. Falls die Toxizität bei 9 µg/Tag auftrat oder falls die Toxizität länger als 7 Tage bis zur Erholung benötigt, BLINCYTO <sup>®</sup> dauerhaft absetzen.	BLINCYTO <sup>®</sup> für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO <sup>®</sup> mit 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag wiederbeginnen. 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 <sup>®</sup> dauerhaft absetzen.
	Grad 4	BLINCYTO <sup>®</sup> dauerhaft absetzen.	BLINCYTO <sup>®</sup> dauerhaft absetzen.
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 wiederbeginnen. 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 wiederbeginnen. 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 wiederbeginnen. 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 wiederbeginnen. 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.
a: Gemäß der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Grad 3 ist schwer und Grad 4 ist lebensbedrohlich.			

**Stationärer Aufenthalt**

Für den Behandlungsbeginn bei rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL 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 2020b)) wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 14 Tage des ersten Zyklus empfohlen. Im zweiten Zyklus wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens zwei Tage empfohlen und die klinische Beurteilung sollte auf der Verträglichkeit gegenüber BLINCYTO® im ersten Zyklus basieren. Vorsicht ist geboten, da Fälle von spät auftretenden ersten neurologischen Ereignissen im zweiten Zyklus beobachtet wurden.

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

### ***Art der Anwendung***

Wichtiger Hinweis: Den BLINCYTO®-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 erfolgen, 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 aus Gründen der Sterilität mindestens alle 96 Stunden durch medizinisches Fachpersonal 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 2020b). 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 2020b)). 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 2020b)). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO® wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

## **Prämedikation**

Bei erwachsenen Patienten sollte Dexamethason 20 mg intravenös 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO®-Therapie angewendet werden.

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

Es wird eine prophylaktische intrathekale Chemotherapie vor und während der BLINCYTO<sup>®</sup>-Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im ZNS 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 Tumorlast, 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<sup>®</sup>-Therapie neurologisch untersucht sowie klinisch auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse überwacht werden (z. B. Schriebtest).

#### ***Infektionen***

Patienten, die BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten, sollten bezüglich Anzeichen und Symptomen von Infektionen klinisch überwacht und angemessen behandelt werden.

#### ***Infusionsreaktionen***

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

#### ***Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)***

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms überwacht 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<sup>®</sup>-Infusion, insbesondere innerhalb der ersten neun Tage des ersten Zyklus, überwacht und entsprechend behandelt werden.

***Erhöhte 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<sup>®</sup>, 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. Im Falle verdächtiger Ereignisse sind die Beratung durch einen Neurologen, ein MRT des Gehirns und die Untersuchung von Liquor (Cerebrospinalflüssigkeit, CSF) in Betracht zu ziehen.

***Impfungen***

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

**Wechselwirkungen**

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

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

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt B sowie dem Anhang IV der Produktinformation von BLINCYTO® entnommen worden (Amgen 2020c).

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® entnommen worden (Amgen 2020c).

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich vor der Markteinführung von BLINCYTO® in jedem Mitgliedstaat mit der nationalen Zulassungsbehörde bezüglich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikations-Medien, Verbreitungsmodalitäten sowie alle anderen Aspekte des Programms, abstimmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem BLINCYTO® vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten / Pflegepersonen, die erwartungsgemäß BLINCYTO® verschreiben, abgeben und anwenden, mit Schulungsmaterialien für Ärzte, Apotheker, medizinisches Fachpersonal, Patienten / Pflegepersonen 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 (Amgen2020a).

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

Tabelle 3-L: 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, Apotheker und Patienten (einschließlich Pflegepersonen), Patientenausweis
Opportunistische 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 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung</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>
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
Medikationsfehler	<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 4.9, Überdosierung</li> <li>• Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung</li> </ul>	Schulungsmaterial für Ärzte, medizinisches Fachpersonal, Apotheker und Patienten (einschließlich Pflegepersonen), Patientenausweis
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Toxizitäten im Zusammenhang mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
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

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Immuntherapien	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	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
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
HSZT: Hämatopoetischer Stammzelltransplantation; ZNS: Zentralnervensystem Quelle: (Amgen2020a)		

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

Tabelle 3-M: 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 Abschlussberichts</b>
<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>

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 Abschlussberichts</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</p> <p>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>Laufend</p>	<p>Protokoll:                      Q3 2016                      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)                      Abschließender klinischer Studienbericht erwartet:                      Q4 2022</p>

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 Abschlussberichts</b>
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	Laufend	Abschließender klinischer Studienbericht: Q3 2019
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: Q1 2020 Interim-Studienbericht: Q2 2025 Abschließender klinischer Studienbericht: Q1 2030
Studie 20180138: Retrospektive Studie zum Follow-up des Gesamtüberlebens in der offenen Phase III Studie 00103311 (TOWER) von Patienten mit rezidivierender 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 rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie, die mit Blinatumomab oder einer Standard of care Chemotherapie behandelt wurden	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Geplant	Protokoll: Q3 2019 Abschließender klinischer Studienbericht: Q4 2020

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 Abschlussberichts</b>
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 2020  Interim-Analysen: Alle 2 Jahre nach Start der Datenerhebung  Abschließender klinischer Studienbericht: Q3 2038
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 oder einer gegen andere Therapien refraktären Erkrankung	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Laufend	Protokoll: Q2 2018  Abschließender klinischer Studienbericht: Q2 2034



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 Abschlussberichts</b>
ALL: Akute lymphatische Leukämie; BiTE®: Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt; EFS: Ereignisfreies Überleben; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; PSUR: Periodic Safety Update Report; Q: Quartal; ZNS: Zentralnervensystem Quelle: (Amgen2020a)				

*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 2020a. *European Union Risk Management Plan. BLINCYTO® (Blinatumomab)*. Data on file.
2. Amgen 2020b. *Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 12.01.2021.
3. Amgen 2020c. *Produktinformation BLINCYTO®. Anhang I bis III*. Data on file.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlung / Überwachung	Die Behandlung sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes begonnen werden, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist. (Seite 1, Abschnitt 4.2) (Amgen 2020).	Ja
2	Behandlung / Überwachung	Für den Beginn aller folgenden Zyklen und für eine Wiederaufnahme der Behandlung (z. B. wenn die Behandlung für 4 oder mehr Stunden unterbrochen wird) wird die Überwachung durch eine medizinische Fachkraft oder ein stationärer Aufenthalt empfohlen. (Seite 1, Abschnitt 4.2) (Amgen 2020).	Ja
3	Prophylaktische Chemotherapie	Es wird eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der BLINCYTO®-Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen (Amgen 2020).	Nein
4	Vorbereitung der Infusionsbeutel	Die BLINCYTO®-Infusionsbeutel sollten für eine Infusion über 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden oder 96 Stunden vorbereitet werden (Amgen 2020).	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5	Prämedikation	Bei erwachsenen Patienten sollte Dexamethason 20 mg intravenös 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO®-Therapie angewendet werden (Amgen 2020).	Ja
6	Begleitmedikation	Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen (Amgen 2020).	Nein
7	Vorbehandlung	Patienten mit $\geq 50\%$ leukämischer Blasten im Knochenmark oder $> 15.000/\text{Mikroliter}$ leukämischer Blasten im peripheren Blut sollten mit Dexamethason behandelt werden (24 mg/Tag dürfen nicht überschritten werden) (Amgen 2020).	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Fachinformation Blinatumomab 2020 (Amgen 2020).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen werden vollständig in der verwendeten EBM-Version abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2021 (KBV 2021)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen,

*Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Amgen 2020. Fachinformation *BLINCYTO*<sup>®</sup> 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 12.01.2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2021*. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf), abgerufen am: 11.01.2021.