

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 3 E

*Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen
Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-
Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen CD19-
positiven B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)
im Rahmen der Konsolidierungstherapie*

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

Stand: 19.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Eigene Tabellen	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
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	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	81

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 88

Tabellenverzeichnis

	Seite
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)	45
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	58
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	81

Eigene Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Klinisches Bild der ALL	15
Tabelle 3-B: 5-Jahres-Überlebensrate und Ansprechrate bei Kindern im ersten Rezidiv, in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Rezidivs	18
Tabelle 3-C: Relative Häufigkeiten von Rezidiven bei Kindern nach Lokalisation	19
Tabelle 3-D: IntReALL Kriterien zur Risikostratifizierung im ersten Rezidiv	19
Tabelle 3-E: Inzidenz der pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in Deutschland von 2015 bis 2020	27
Tabelle 3-F: Inzidenz der Zielpopulation in Deutschland	29
Tabelle 3-G: Fallzahlen der pädiatrischen ALL-Patienten in Deutschland von 2014 bis 2018 nach Geschlecht und Altersklasse	29
Tabelle 3-H: Suchbegriffe der orientierenden Freihandrecherche zu ALL	35
Tabelle 3-I: Ermittlung der altersspezifischen KOF	50
Tabelle 3-J: Ermittlung des absoluten und relativen altersspezifischen DSF-Verbrauchs	51
Tabelle 3-K: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	53
Tabelle 3-L: Berechnung der minimalen und maximalen Kosten gemäß Fachinformation	53
Tabelle 3-M: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO® bei pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Vorläufer-ALL nach Induktionstherapie	66
Tabelle 3-N: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten	66
Tabelle 3-O: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	73
Tabelle 3-P: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans	76

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Remissionsraten bei rezidivierter pädiatrischer ALL nach Therapie-Linien .	24
Abbildung 3-2: Durchschnittliches Körpergewicht der Bevölkerung von 1 bis 18 Jahre nach Mikrozensus 2017.....	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog
ALL	Akute lymphatische Leukämie
(allo)HSZT	(allogene) Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
B-ALL	B-Zell ALL
BCR	Breakpoint Cluster Region
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BiTE [®]	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager Antibody Construct)
bzw.	beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
CD19+	CD19-positiv
COMP	Committee for Orphan Medical Products
CR	komplette Remission (Complete Remission)
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d.h.	das heißt
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DNA	Desoxyribonukleinsäure (DeoxyriboNucleic Acid)
DSF	Durchstechflasche / Durchstechflaschen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

EFS	Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gammaglutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GVHD	Graft versus Host Disease
h	Stunde (hora)
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)
IntReALL	International study for treatment of childhood relapsed ALL
IU	International Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
KPOH	Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse

	Events
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom-positiv/negativ
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
REZ	Rezidiv
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen
t	Translokationen
T-ALL	T-Zell ALL
TCR	T-Zell-Rezeptor
TLS	Tumorlyse-Syndrom
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z.B.	zum Beispiel
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 auf das neue Anwendungsgebiet von Blinatumomab als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-) CD19-positiven (CD19+) B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

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 (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden. Eine Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 2021).

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 der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 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 Anwendungsgebiet von Blinatumomab wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen (Amgen 2021).

Von der Europäischen Kommission erhielt Blinatumomab am 24. Juli 2009 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), EU/3/09/650. Dieser Status wurde vom Committee for Orphan Medical Products (COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erstmalig am 08. September 2009 veröffentlicht (EMA 2014) und zuletzt erneut vom COMP am 03. Dezember 2020 bestätigt (EMA 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 2021. Fachinformation *BLINCYTO[®] 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung*: Stand: Juni 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Public summary of opinion on orphan designation: Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/09/650-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-blinatumomab-treatment-acute-lymphoblastic_en.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
3. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Orphan Maintenance Assessment Report Blincyto[®] (blinatumomab) Treatment of acute lymphoblastic leukaemia EU/3/09/650 Sponsor: Amgen Europe B.V.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/blincyto-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation-ii-0030_en.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. November 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.06.2021 B3 in Kraft getreten am 3. Juni 2021*. Verfügbar

unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.

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 (NCI 2021, DGHO 2020, ACS 2019). Diese Leukämiezellen verdrängen normale blutbildende Zellen im Knochenmark und peripheren Blut, wodurch lebenswichtige Funktionen wie die adäquate Immunreaktion und die Sauerstoffversorgung des Gewebes beeinträchtigt werden. Darüber hinaus können sie Lymphknoten, Milz, Leber und andere Organe infiltrieren – mit mitunter fatalen Folgen wie Infektionen, Kreislaufkollaps und Multiorganversagen (NCI 2021, DGHO 2020, Yiallourous 2021, ACS 2019).

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) (ACS 2019). 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 und daher lange unbemerkt erfolgt (ACS 2018b, ACS 2019). Während Patienten mit chronischen Leukämien oft mehrere Jahre überleben können, versterben Patienten mit akuten Leukämien ohne Behandlung innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten nach Auftreten der ersten Symptome (Yiallourous 2021, ACS 2018b).

Das klinische Bild der ALL

Gemäß der Klassifizierung betrifft die ALL (ICD (International Classification of Diseases)-10 Code C91.0) die Lymphoblasten und führt zu einer erheblichen Störung der Blutbildung – es kommt zu Zytopenien aller drei Zellreihen (Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie) (DGHO 2020, KNL 2017). Diese Blutbildungsstörung manifestiert sich in diversen und zunehmend schweren Symptomen wie Abgeschlagenheit und Erschöpfung, Blutergüsse und Blutungen sowie einer erheblichen Beeinträchtigung des Immunsystems: Selbst normalerweise eher harmlose Infektionen können schwere Komplikationen mit sich bringen. Weitere

Symptome können durch eine Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) hervorgerufen werden, darunter Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krampfanfälle und Erbrechen (vgl. Tabelle 3-A) (ACS 2018a, Bassan et al. 2004, NCCN 2020). Bei manchen pädiatrischen Patienten können Schmerzen in den Gelenken oder Extremitäten jedoch die einzig hinweisenden Symptome sein (ACS 2018a, NCCN 2020).

Tabelle 3-A: Klinisches Bild der ALL

Befall	Primäre Auswirkung	Symptome / Effekte auf den Patienten
Hämatologische Insuffizienz aufgrund eines Befalls des Knochenmarks	Anämie	Blasse Haut und Schleimhäute, Tachykardie, Dyspnoe, Schwindel, Leistungsminderung
	Granulozytopenie	Bei Hypo- oder Hyperleukozytose oder normal hohen Gesamtleukozytenzahlen im Blutbild: Fieber, Infektneigung / Infektionen
	Thrombozytopenie	Blutungsneigung, Hämatomneigung, Petechien, Blutungen
Sekundäre lymphatische Organe	Lymphomegalie	Lymphknotenschwellungen, dadurch mögliche Beeinträchtigung anderer Organe
	Splenomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominelle Schmerzen
	Mediastinaltumor	Atembeschwerden
Leber	Hepatomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominelle Schmerzen
Periphere Zirkulation	Leukozytose	-
Knochen und Gelenkbefall		Knochen- und Gelenkschmerzen
Zentralnervensystem (ZNS)	Neurologische Störungen	Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krämpfe, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühl, Beeinträchtigung des Sehvermögens
Quelle: (ACS 2018a, NCI 2021, Bassan et al. 2004, DGHO 2020)		

Aufgrund der exponentiellen Vermehrung der Blasten entwickeln sich die Krankheitssymptome einer ALL häufig binnen Tagen – die körperliche Leistungsfähigkeit sinkt schnell und spürbar. Die meisten Patienten mit ALL suchen aufgrund der schwerwiegenden Symptome den ärztlichen Notdienst auf. Typischerweise wird die korrekte Diagnose dann innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen gestellt. Einem auffälligen Befund einer Untersuchung des peripheren Bluts schließen sich in der Regel eine Knochenmarkaspiration / Biopsie sowie spezielle hämatologische Untersuchungen zur Feststellung des ALL-Subtyps und chromosomaler Aberrationen an; die Diagnose wird bestätigt, wenn das Knochenmark ≥ 20 % Lymphoblasten enthält (NCCN 2020, NCCN 2021a). Aufgrund der Schwere und Progredienz der Symptome führt diese Diagnose immer zur umgehenden stationären Aufnahme ins Krankenhaus.

Die ALL im Kindesalter

Die ALL ist mit einem Anteil von etwa 80 % nicht nur die häufigste Leukämieform im Kindesalter (ein Jahr bis unter 18 Jahre), sondern auch mit knapp 30 % der Malignome die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter insgesamt (Bartram et al. 2012, Yiallourous 2021). In Deutschland erkranken nach Angaben des deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) pro Jahr etwa 500 Kinder und Jugendliche < 18 Jahren neu an einer ALL (DKKR 2020). Laut DKKR ist dabei das Risiko einer Erkrankung für Kinder zwischen zwei und fünf Jahren am höchsten (Moriyama et al. 2015, DKKR 2016) (siehe Abschnitt 3.2.3).

Ätiologie und Pathogenese der ALL im Kindesalter

Die Entartung der lymphatischen Vorläuferzelle kann auf verschiedenen Differenzierungsebenen der Hämatopoese stattfinden. Es wird dabei davon ausgegangen, dass die maligne Transformation einer einzelnen hämatopoetischen Stammzelle der lymphatischen Reihe den Ursprung der Entwicklung des leukämischen Klon darstellt. Im weiteren Verlauf kommt es zur Aktivierung von Onkogenen bzw. Deaktivierung von Tumorsuppressorgenen sowie zur Hemmung des natürlichen Zelltodes (Apoptose) der sich zunehmend schneller vermehrenden unreifen lymphatischen Vorläuferzellen (Gallegos-Arreola et al. 2013, Gökbuget 2016, Gökbuget und Hoelzer 2014). Diese sogenannten lymphatischen Blasten oder Lymphoblasten breiten sich unkontrolliert sowohl im Knochenmark, im Blut, in allen lymphatischen (wie etwa Lymphknoten und Milz) als auch nicht-lymphatischen Organen (z.B. ZNS, Hoden etc.) aus. Funktionsfähiges Knochenmark sowie ausgereifte Blutzellen aller blutbildenden Zellreihen werden im Verlauf der Erkrankung zunehmend verdrängt (Panzytopenie). Das hat verheerende Folgen: unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten (GPOH 2016, KNL 2017, Pui C.-H. et al. 2004).

Grundlegend für den Verlauf der ALL ist immer die unkontrollierte Zellproliferation der Lymphoblasten im Knochenmark. Weitere Faktoren können allerdings einen Einfluss auf die Entstehung, die Progression und die Prognose haben. Nahezu alle Formen der Leukämie sind etwa mit typischen zytogenetischen oder molekularen Aberrationen assoziiert, welche die Entwicklung der Erkrankung modulieren können. Sie führen etwa zu Störungen der Zelldifferenzierung, Zunahme proliferativer Funktionen bzw. dem Verlust von apoptotischen Mechanismen und beschleunigen so den Krankheitsverlauf. Diese zytogenetischen oder molekularen Aberrationen können über alle Altersklassen hinweg auftreten – vererbt, umweltbedingt oder rein zufällig (DGHO 2020, Yiallourous 2021).

Typischerweise sind vor allem numerische und strukturelle chromosomale Anomalien bei Kindern mit ALL assoziiert. Von Bedeutung sind z.B. die Aneuploidie (einzelne Chromosomen sind zusätzlich zum üblichen Chromosomensatz vorhanden oder fehlen), die Translokation (Verlagerung von Chromosomenabschnitten), Inversion (Drehung eines Chromosomenabschnitts) oder Deletion (Verlust von Chromosomenabschnitten) sowie Mutationen der DNA (Desoxyribonukleinsäure)-Sequenz. Diese Anomalien sind bei Kindern in 75 % bis 90 % der ALL-Fälle nachweisbar, sind allerdings per se nicht für die Entstehung einer Leukämie ausreichend (Al Ustwani et al. 2016, Mullighan 2012a, Harrison 2009). Mehrere weiteren primär genetisch verursachten Krankheitsbildern wie beispielsweise der

Trisomie 21 oder der Fanconi-Anämie werden ebenfalls ein erhöhtes Leukämierisiko nachgesagt (Yiallourous 2021, Zwaan et al. 2010). Beispiele für eher seltene genetische Risikofaktoren sind das Bloom-Syndrom und die Ataxie-Telangiektasie (Alvarnas et al. 2015). Eine grundsätzliche erbliche Komponente legen einige Geschwisterstudien und vereinzelte Untersuchungen bei eineiigen Zwillingen nahe: Hier zeigten Zwillingsgeschwister eines leukämiekranken Kindes ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Leukämie zu erkranken (Bender-Götze et al. 2003).

Die maligne Transformation kann darüber hinaus durch externe Faktoren induziert bzw. beschleunigt werden. Diese sogenannten mutagenen und häufig als umweltbedingt bezeichneten Faktoren umfassen unter anderem die Exposition mit ionisierender Strahlung, Pestiziden und bestimmten Lösungsmitteln sowie viralen Erregern (Epstein Barr-Virus, Humanes Immundefizienz-Virus) (Alvarnas et al. 2015, Cangerana Pereira et al. 2017, DGHO 2020, Faderl et al. 2003, Terwilliger und Abdul-Hay 2017).

Zusammenfassend können bei der Krankheitsentstehung und -entwicklung sowohl genetische Faktoren als auch externe Faktoren einen Risikofaktor darstellen – der exakte Einfluss und das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren ist allerdings noch nicht im Detail aufgeklärt (KNL 2015, DGHO 2020, Yiallourous 2021).

Klassifikation der ALL im Kindesalter

In Deutschland wird die ALL in der klinischen Praxis anhand immunologischer Subtypen gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeteilt. Die ALL wird zunächst in B-Zell- und T-Zell-Typen unterteilt, basierend auf den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, von denen die entarteten Zellen abstammen. Dieser sogenannte Immunphänotyp wird über den Nachweis charakteristischer Zelloberflächenmarker per Durchflusszytometrie bestimmt. Die B-Zell ALL (B-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, Yiallourous 2021) und betrifft ca. 80 % bis 85 % aller pädiatrischen ALL Fälle (NCCN 2020, Hunger und Mullighan 2015, Cooper und Brown 2015).

Zudem können bei ungefähr 75 % bis 90 % der Kinder mit B-Vorläufer ALL chromosomale oder molekulare Aberrationen identifiziert werden, welche Einfluss auf die Prognose des Krankheitsverlaufes haben (Al Ustwani et al. 2016, Harrison 2009, Mullighan 2012b). Die häufigsten genetischen Subtypen bei Kindern sind die Hyperdiploidie (> 50 Chromosomen) und die Translokation t(12;21) bzw. das Fusionsgen ETV6/RUNX1 (früher TEL/AML1), welche mit einer günstigen Prognose assoziiert sind (GPOH 2016, NCCN 2020). Die mit der Bildung des BCR-ABL Fusionsgens verbundene Translokation t(9;22) (Philadelphia-Chromosom) induziert die Expression eines Proteins mit aberranter Tyrosinkinaseaktivität, welches ursächlich mit der Entstehung der Ph/BCR-ABL-positiven ALL zusammenhängt. Diese Translokation ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (GPOH 2016, NCCN 2020).

Zudem haben Patienten mit t(4;11) sowie solche mit einer hypodiploiden ALL (< 44 Chromosomen) ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko (GPOH 2016, NCCN 2020).

Schlechte Prognose bei Rezidiv

Bei Kindern und Jugendlichen mit ALL sind die grundsätzlichen Heilungschancen bei Neuerkrankung deutlich besser als bei Erwachsenen. Durch intensive, standardisierte Kombinationschemotherapien können trotz der oben genannten Risikofaktoren etwa 85 % bis 90 % der an ALL neu erkrankten Kinder und Jugendlichen geheilt werden (Hunger und Mullighan 2015, Oskarsson et al. 2016, Locatelli et al. 2012).

Bedeutend schlechter ist allerdings die Prognose bei rezidivierter Erkrankung. Eine rezidierte ALL liegt vor, wenn eine Wiedererkrankung nach erreichter kompletter Remission (CR) auftritt. Bei einem Rezidiv treten bedingt durch die erneute Ausbreitung der Krebszellen in der Regel vergleichbare Symptome zum klinischen Bild in der Erstdiagnose auf (vgl. Tabelle 3-A). Die Patienten sind schnell polysymptomatisch und benötigen aufgrund ihres lebensbedrohlichen Zustands umgehend eine Therapie. Rezidive treten bei ALL-Patienten meist innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Diagnosestellung und nur noch sehr selten nach fünf Jahren auf. Für betroffene Kinder bedeutet ein Rezidiv eine substantielle Verschlechterung ihrer Heilungschancen auf nur noch 25 % bis 50 % – der Großteil der Kinder verstirbt (Bartram et al. 2012, Yiallourous 2021, Locatelli et al. 2012). Frührezidive sind dabei prognostisch besonders ungünstig (vgl. Tabelle 3-B).

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

Zeitpunkt des ersten Rezidivs	5-Jahres-Überlebensrate ^a	Ansprechrate ^b
Sehr früh	25 %	78 ± 6 %
Früh	30 %	86 ± 5 %
Spät	60 %	93 ± 3 %

Definition des Zeitpunkts des Rezidivs:
a: Sehr früh: < 18 Monate nach Diagnose; Früh: ≥ 18 Monate nach Diagnose und < sechs Monate nach erstem Therapieabschluss; Spät: ≥ sechs Monate nach erstem Therapieabschluss (Locatelli et al. 2012)
b: Sehr früh: < 18 Monate nach Diagnose; Früh: 18 - 36 Monate nach Diagnose; Spät: ≥ 36 Monate nach Diagnose; Ansprechrate = Rate der kompletten Remission (Ko et al. 2010)

Die Prognose hängt von einer Reihe weiterer Faktoren ab. Neben dem Zeitpunkt des Rezidivs spielt auch die Lokalisation eine wesentliche Rolle (GPOH 2016). Im Vergleich der verschiedenen Lokalisationen sind isolierte extramedulläre Rezidive mit einer besseren Prognose assoziiert, treten allerdings nur bei einem Anteil von 16 % bis 21 % der Kinder auf. Mit einer Häufigkeit von 61 % bis 62 % kommt es bei Kindern am häufigsten zu isolierten Knochenmark-Rezidiven. Ein kombiniertes Rezidiv (Befall des Knochenmarks und extramedullärer Regionen) tritt bei etwa 17 % bis 22 % der Fälle auf und hat die schlechteste Prognose (siehe Tabelle 3-C).

Tabelle 3-C: Relative Häufigkeiten von Rezidiven bei Kindern nach Lokalisation

Lokalisation eines Rezidivs	Relative Häufigkeit
Isoliertes Knochenmark-Rezidiv	61 % bis 62 %
Isoliertes extramedulläres Rezidiv	16 % bis 21 %
Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv	17 % bis 22 %
Quelle: (Ceppi et al. 2014, Ceppi et al. 2016, Oskarsson et al. 2016), adaptiert	

Auf Grundlage dieser genannten Prognosefaktoren Zeitpunkt und Lokalisation des ersten Rezidivs wurde von dem IntReALL-Konsortium (International study for treatment of childhood relapsed ALL) ein Stratifizierungsschema erarbeitet, das die Identifizierung von Patienten mit besonders hohem Risiko für weitere Rezidive ermöglicht (Tabelle 3-D). Jedes zweite Kind mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv erleidet trotz Behandlung mit klassischen Chemotherapien innerhalb von zwei Jahren ein weiteres Rezidiv (Parker et al. 2010).

Tabelle 3-D: IntReALL Kriterien zur Risikostratifizierung im ersten Rezidiv

Lokalisation des Rezidivs ^a	Zeitpunkt des Rezidivs		
	Sehr früh ^b	Früh ^c	Spät ^d
Isoliertes extramedulläres Rezidiv	Hohes Risiko	Standardrisiko	Standardrisiko
Isoliertes Knochenmark-Rezidiv		Hohes Risiko	
Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv		Standardrisiko	
<p>a: Isoliertes extramedulläres Rezidiv definiert als isoliertes extramedulläres Rezidiv mit M1 Knochenmark (< 5 % Blasten); Isoliertes Knochenmark-Rezidiv definiert als M3 Knochenmark (≥ 25 % Blasten) und kein extramedulläres Rezidiv; Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv definiert als extramedulläres Rezidiv und M2 Knochenmark (≥ 5 % und < 25 % Blasten)</p> <p>b: sehr früh definiert als < 18 Monate nach Primärdiagnose</p> <p>c: früh definiert als ≥ 18 Monate nach Primärdiagnose und < sechs Monate nach Beendigung der Primärtherapie</p> <p>d: spät definiert als ≥ sechs Monate nach Beendigung der Primärtherapie</p> <p>Quelle: (Parker et al. 2010, Locatelli et al. 2020)</p>			

Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtert sich die Aussicht auf Heilung nochmals erheblich. Die Ansprechrate im zweiten Rezidiv erreicht entsprechend noch 51 % und im dritten oder weiteren Rezidiv 31 % bis 37 % (Sun et al. 2018). Bisher sind nur wenige Daten zur Überlebenssituation bei Kindern mit wiederholt rezidivierter ALL veröffentlicht (Yamanaka et al. 2012). Die niedrigen Ansprechraten mit jedem Rezidiv übertragen sich wiederum in noch geringere Überlebenschancen – und gehen zusätzlich mit einer enormen Belastung für das Kind und dessen Familie einher. Insbesondere die Hochrisiko-ALL ist nicht nur mit einer schlechten Prognose, sondern auch mit einer höheren chemotherapiebedingten Toxizität im Vergleich zur Niedrigrisiko-ALL verbunden. Dies hat erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Kinder und deren Familie.

Therapie der ALL im Kindesalter

Therapie der neu diagnostizierten ALL im Kindesalter

In der Therapie einer neu diagnostizierten ALL wird eine hochdosierte Polychemotherapie eingesetzt. Diese gehört zu den komplexesten und intensivsten Ansätzen aller Krebsbehandlungen (NCCN 2020). Die Therapie wird in verschiedene Phasen eingeteilt, die sich in der Dauer, der Intensität und den verwendeten Zytostatikakombinationen unterscheidet: die Induktionsphase, die Konsolidierungs- bzw. Intensivierungsphase und die Erhaltungsphase. Der Therapieplan wird dabei an das Risikoprofil der Patienten angepasst, wobei ein höheres Risiko eine intensivere Behandlung impliziert. Die Primärtherapie dauert etwa zwei Jahre und setzt sich aus einer intensiven Therapiephase mit vielen Klinikaufenthalten (circa ein halbes Jahr) und einer meist ambulanten Therapiephase (circa eineinhalb Jahre) zusammen (Yiallourous 2021).

Die Induktionstherapie besteht aus einer kombinierten und besonders intensiven Chemotherapie. Sie zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit die Mehrzahl der Leukämiezellen abzutöten und somit eine CR zu erreichen. Bei allen Patienten sollte allerdings eine Vorphase-Therapie mit Dexamethason oder Cyclophosphamid zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms durchgeführt werden. 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 der zweiten Phase der Induktion erfolgt die Zugabe weiterer Arzneimittel (z.B. Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin, Methotrexat). Die Induktionsphase dauert circa fünf bis acht Wochen und findet in der Regel stationär statt (GPOH 2016, Yiallourous 2021, NCCN 2020).

Die darauffolgende, etwa zwei bis vier Monate dauernde Konsolidierungs- bzw. Intensivierungstherapie hat das Ziel, durch den Einsatz anderer Arzneimittelkombinationen verbliebene Leukämiezellen bzw. die minimale Resterkrankung (MRD) zu entfernen und die Remission zu erhalten. Ein wichtiger Bestandteil dieser Therapiephase ist die 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) (GPOH 2016, NCCN 2020, Yiallourous 2021).

Unter dem Begriff der Konsolidierungstherapie wird auch die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) subsummiert. Diese wird bei pädiatrischen Patienten nur im Falle eines eindeutig erhöhten Rezidivrisikos (z.B. molekulares Therapieversagen, 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. Die alloHSZT sollte etwa drei bis vier

Monate nach dem Erreichen der Remission durchgeführt werden (GPOH 2016, NCCN 2020, Yiallourous 2021).

An die Konsolidierungsphase 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; d.h. der Patient kann während dieser Therapiephase wieder zu Hause sein und, falls der Gesundheitszustand es zulässt, auch den Kindergarten- oder Schulbesuch fortsetzen. Die Dauertherapie wird so lange durchgeführt, bis die vorgesehene Gesamt-Therapiedauer von ca. zwei Jahren erreicht ist (GPOH 2016, Yiallourous 2021, NCCN 2020).

Therapie der rezidierten ALL im Kindesalter

Bislang gibt es für die Behandlung pädiatrischer ALL-Patienten im ersten Rezidiv keine einheitlichen Behandlungsempfehlungen, sondern es haben sich auf institutioneller, nationaler und internationaler Ebene eine Reihe von verschiedenen Behandlungsprotokollen entwickelt, z.B. IntReALL HR 2010, ALL-REZ BFM 2002, ALL R3, COOPRALL, AIEOP ALL REC 2003 und IntReALL HR 2010 AIEOP-BFM (Eckert et al. 2013, Parker et al. 2010, Paganin et al. 2008, Domenech et al. 2008, Möricke et al. 2010, von Stackelberg 2010). Die Behandlungsempfehlungen orientieren sich dabei am Risikoprofil des Patienten, welches sich aus dem Zeitpunkt und Ort des Rezidivs sowie dem Immunphänotyp der Erkrankung ableiten lässt. Zusätzlich spielen Faktoren wie die Art der Vortherapie, die Dauer der ersten Remission und ggf. eine angestrebte alloHSZT eine Rolle bei der Therapieentscheidung.

Bei der Behandlung des ersten Rezidivs wird durch eine erneute Induktions- und Konsolidierungstherapie, bestehend aus mehreren Chemotherapie-Blöcken, eine Remission angestrebt. Dabei haben pädiatrische Patienten mit einem günstigen Risikoprofil bei guter Ansprechrate auch durch eine alleinige Chemotherapie eine vergleichsweise gute Heilungschance (GPOH 2016). Bei Hochrisiko-Patienten ist dies hingegen keine Option, sie werden zur Remissionserhaltung nach der Induktionsphase mit einer intensiveren Konsolidierungstherapie behandelt, um anschließend eine alloHSZT zu erhalten. Insbesondere die Hochrisiko-ALL ist daher nicht nur mit einer schlechten Prognose, sondern auch mit einer höheren chemotherapiebedingten Toxizität im Vergleich zur Niedrigrisiko-ALL verbunden – mit erheblichen negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Kinder und deren Familien. Da diese Patienten zudem seltener als Patienten mit geringem Risiko auf eine Therapie ansprechen ist die Verfügbarkeit von weiterführenden Therapeutika mit anderen in dieser Situation noch wirksamen Wirkmechanismen essentiell (DGHO 2020, GPOH 2016). Dies wird durch jüngste Erkenntnisse über die Ätiologie und die Kinetik der rezidierten B-ALL in Bezug auf das Versagen von Reinduktions-Chemotherapien beim Erreichen dauerhafter Remissionen gestützt: Ein Rezidiv entsteht nach dem Auftreten von rezidivspezifischen Variationen in Genen, die an der lymphatischen Entwicklung, der Zellzykluskontrolle oder dem Medikamentenmetabolismus beteiligt sind, sowie nach der Entwicklung von arzneimitteltoleranten kleineren Subklonen, die bereits bei der Diagnose vorhanden sind und sich unter dem selektiven Druck der Therapie weiterentwickeln (Mullighan et al. 2008, Dobson

et al. 2020). Es ist daher zwingend erforderlich, dass neuartige Therapien auf verschiedene aberrante Mechanismen des unkontrollierten Zellwachstums abzielen oder durch extrazelluläre Faktoren das Tumorwachstum kontrollieren, um das Überleben von Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter B-ALL zu verbessern.

Die Durchführbarkeit und der Erfolg der an die Konsolidierungstherapie anschließenden alloHSZT hängt wesentlich vom allgemeinen Gesundheitszustand und vom Grad der Krankheitskontrolle zum Zeitpunkt der Transplantation ab (Willasch et al. 2010, Shukla und Sulis 2021, Bader et al. 2009, Pulsipher et al. 2015). Klassische Chemotherapien sind mit einer hohen Toxizität verbunden, die den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten negativ beeinflusst. Insbesondere lebensbedrohliche Komplikationen wie Infektionen und Sepsis führen häufig zu einer Verzögerung der alloHSZT (Shukla und Sulis 2021). Maßgeblich für die Einschätzung des Grades der Krankheitskontrolle zum Zeitpunkt der Transplantation ist der MRD-Status. Er gibt Auskunft über die Tiefe der Remission und damit Aufschluss über das Ansprechen auf die bisherige Therapie. Erst nach Erreichen einer tiefen Remission (im Idealfall eine sogenannte MRD-Negativität) können die Kinder mit einer alloHSZT behandelt werden (GPOH 2016, NCCN 2020). Die Bestimmung der MRD erlaubt somit eine wesentlich präzisere Einschätzung des Therapieansprechens als die rein mikroskopische Untersuchung von Knochenmarkausstrichen, bei der die Nachweisgrenze leukämischer Blasten bei 1 % bis 5 % liegt (entspricht einer Leukämiezelle unter 20 bis 100 normalen Zellen). Als Therapieansprechen bei der rein mikroskopischen Analyse gilt eine Absenkung der Leukämiezellen unter 5 % im Knochenmark (M1-Knochenmark), ohne nachweisbare Blasten im peripheren Blut und ohne nachweisbare extramedulläre Erkrankung. Dies ist als CR definiert, sofern damit die Normalisierung des peripheren Blutbildes einhergeht (Thrombozyten $> 100.000/\mu\text{l}$, absolute Neutrophilenzahl (ANC) $> 1.000/\mu\text{l}$) (DGHO 2020, NCCN 2020). Durch die Verwendung von molekularbiologischen und durchflusszytometrischen Methoden für die Bestimmung der MRD ist eine erheblich sensitivere Untersuchung möglich, da die Nachweisgrenze bei einer Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen oder darunter ($\leq 10^{-4}$) liegt (DGHO 2020, NCCN 2020). Bei Kindern in hämatologischer CR, bei denen mit diesen sensitiveren Methoden dennoch leukämische Zellen nachgewiesen werden können, liegt eine MRD vor: Sie haben einen positiven MRD-Status. In Deutschland gehört die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge zum Versorgungsstandard und wird ausschließlich in besonders qualifizierten Referenzlaboren durchgeführt (GPOH 2016). Die Absenkung der Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze von mindestens 10^{-4} ist definiert als negativer MRD-Status – eine molekulare Remission (Brüggemann et al. 2010). Dieser MRD-Status unmittelbar vor der Transplantation ist ein entscheidender prognostischer Faktor für eine langfristige Heilung. Je kleiner der MRD-Wert, desto besser ist die Prognose für die betroffenen Kinder (Willasch et al. 2010, GPOH 2016, NCCN 2020, Bader et al. 2009, Pulsipher et al. 2015).

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Blinatumomab sind pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

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.

Der therapeutische Bedarf bei rezidivierter ALL im Kindesalter

Die ALL macht etwa 80 % der pädiatrischen Leukämie-Fälle aus und ist mit einer Häufigkeit von 30 % aller Malignome die häufigste Krebserkrankung bei Kindern (Bartram et al. 2012, Yiallouros 2021). Mit den heutigen Chemotherapie-Regimen als Erstlinientherapie erreicht der Großteil der neu diagnostizierten pädiatrischen Patienten mit ALL eine Remission und die Überlebensrate liegt bei fast 90 %. Allerdings tritt bei etwa 15 % bis 20 % der Kinder mit ALL ein Rezidiv auf (Hunger und Mullighan 2015, Oskarsson et al. 2016, Locatelli et al. 2012).

Trotz des Gesamterfolgs in der Behandlung der neu diagnostizierten ALL bleiben die Heilungsraten bei Kindern im Rezidiv schlecht. Die rezidierte ALL ist die am weitesten verbreitete Todesursache in der pädiatrischen Onkologie (Bartram et al. 2012, Ceppi et al. 2014, GPOH 2016, Hunger und Mullighan 2015, Oskarsson et al. 2016, Yiallouros 2021, Martin et al. 2012, Smith et al. 2010, Carroll und Hunger 2016) und die Lebenserwartung betroffener Kinder reduziert sich um Jahrzehnte (Katz et al. 2015). Dabei hängt die Prognose für Kinder mit rezidivierter ALL hauptsächlich von der Zeit bis zum Rezidiv, der Lokalisation des Rezidivs, dem Immunphänotyp, dem genetischen Subtyp und dem Vorhandensein einer MRD nach der Salvage-Therapie ab (Forsberg et al. 2018, Bhojwani und Pui 2013, Raetz und Bhatla 2012, Chessells et al. 2003, Amgen 2021b). Zahlreiche internationale Studien zeigten, dass die Überlebensaussichten bisher für Patienten mit einem Hochrisiko-Rezidiv im Vergleich zu den anderen Risikogruppen wesentlich schlechter waren. Innerhalb von zwei Jahren nach dem ersten Rezidiv verstarben etwa 10 % der Kinder ohne hohes Risiko (Brown et al. 2021). Fünf Jahre nach dem ersten Rezidiv lag die Überlebensrate dieser Patientengruppe bei 50 % bis 90 % (Irving et al. 2016, Roy et al. 2005, Oskarsson et al. 2016). Dagegen überlebten nur 40 % der Hochrisiko-Kinder die ersten zwei Jahre (Brown et al. 2021) und nur 15 % bis 37 % die ersten fünf Jahre nach ihrem Rezidiv (Irving et al. 2016, Roy et al. 2005, Oskarsson et al. 2016). Insgesamt ist die hohe Sterblichkeit von Kindern mit rezidivierter ALL dabei nicht nur auf die Krankheit zurückzuführen, denn die chemotherapiebedingte Toxizität trägt maßgeblich zur schlechten Überlebensprognose der Kinder bei (Shukla und Sulis 2021).

Hier besteht ein enormer therapeutischer Bedarf für eine Behandlung, die sowohl die Prognose für die Kinder substanziell verbessert als auch die symptomatische und therapeutische Belastung bedeutsam reduziert.

Bedeutung der Remissionstiefe bei Hochrisiko-Patienten mit rezidivierter ALL

In der Behandlung des ersten Rezidivs wird erneut eine Remission angestrebt. Bei Hochrisiko-Patienten mit frühem Rezidiv ist eine langfristig rein medikamentöse Therapie allerdings nicht mehr zweckmäßig. Eine alloHSZT gilt für diese Patienten als einzig verfügbare kurative Therapieoption (GPOH 2016, NCCN 2020).

Entscheidend für die Heilungsaussichten der Kinder nach der Transplantation ist immer der Erfolg der vorherigen medikamentösen Therapie, eine zweite komplette Remission zu erwirken und zu erhalten. Die CR ist ein krankheits- und symptomfreier Zustand, in dem die Patienten ihren typischen Aktivitäten nachgehen können. Es ist der wichtigste prognostische Faktor für die Heilungsaussichten durch die alloHSZT (NCCN 2021b).

Dieses Ziel wird bei der rezidivierten pädiatrischen ALL mit jeder weiteren Salvage-Therapie schwieriger zu erreichen (Abbildung 3-1). Daher ist im ersten Rezidiv eine möglichst frühe Behandlung mit den wirksamsten Therapien essenziell für die Etablierung und Erhaltung einer zweiten CR und somit entscheidend für das Gesamtüberleben. Kinder mit Hochrisiko-Erstrezidiven sind grundsätzlich schwieriger zu behandeln als Patienten anderer Risikokategorien, sodass der zu erwartende Remissions-Rückgang mit jeder Therapie-Linie noch gravierender ist. Darüber hinaus hat die mit der Behandlung jedes weiteren Rezidivs bzw. der Hochrisikopatienten verbundene chemotherapiebedingte Toxizität erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Kinder und deren Familien.

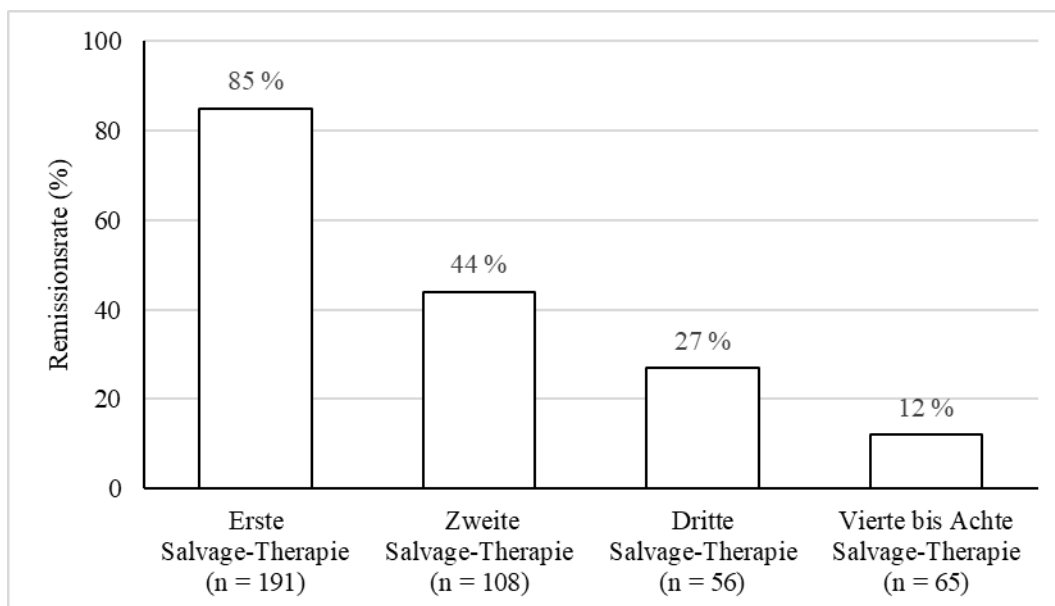


Abbildung 3-1: Remissionsraten bei rezidivierter pädiatrischer ALL nach Therapie-Linien

Quelle: (Ko et al. 2010), adaptiert

Pädiatrische Patienten, deren peripheres Blutbild sich nicht vollständig erholt hat, die aber alle anderen Remissionskriterien erfüllen, werden üblicherweise ebenfalls als Patienten mit CR betrachtet, wobei die relevanten Schwellenwerte in verschiedenen Studien unterschiedlich stringent sind (Fuster 2014, Appelbaum et al. 2007, von Stackelberg et al. 2016). Zudem gibt

es Hinweise, dass Patienten ohne vollständige Erholung des Blutbildes eine schlechtere Prognose haben als Patienten mit normalem Blutbild (Amgen 2021b). Daher ist das Erreichen einer CR mit vollständiger Erholung des Blutbildes von hoher Bedeutung bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit ALL.

Je tiefer die Remission des Patienten, desto besser die Chance auf Heilung durch eine anschließende alloHSZT (Willasch et al. 2010). Klassische Chemotherapeutika sind hier derzeit nicht effektiv genug. Es wird zwar in vielen Fällen eine zweite CR möglich, die Eliminierung der MRD und insbesondere die langfristige Aufrechterhaltung dieser molekularen Remission wird allerdings deutlich seltener erreicht. Der MRD-Status ist jedoch ein ausschlaggebender prognostischer Faktor für die Heilung nach einer alloHSZT. Pädiatrische Hochrisiko-Patienten mit ALL, die trotz MRD transplantiert werden, weisen ein deutlich höheres Rezidivrisiko auf – die Überlebenschancen sind schlecht (Willasch et al. 2010, Brown et al. 2019).

Die medikamentöse Behandlung mit Blinatumomab bietet daher für das Therapieregime der betroffenen Kinder entscheidende Vorteile. Die Anwendung von Blinatumomab anstelle der klassischen Chemotherapeutika verbessert bzw. ermöglicht hier das zwingend notwendige Erreichen einer tieferen und anhaltenden Remission zum Zeitpunkt der Transplantation. Dadurch wird mehr betroffenen Kindern der potenziell lebensrettende Weg über Blinatumomab und eine alloHSZT ermöglicht. Darüber hinaus wird mit Blinatumomab durch das Erreichen einer tieferen und anhaltenden Remission das Rezidivrisiko der betroffenen Kinder nach der alloHSZT bedeutsam gesenkt und so das Gesamtüberleben insgesamt verlängert.

Therapeutische Belastung der Kinder mit rezidivierter ALL

Die ALL verursacht je nach Ausprägung und Progression unterschiedlichste klinische Symptome, darunter Fatigue, Schwäche, Kurzatmigkeit, Schmerzen, häufige Infektionen, Fieber sowie Neigung zu Blutungen oder Blutergüssen (NCCN 2020). Die ohnehin schon stark leidenden Kinder werden in der Regel wie bei einer neu diagnostizierten ALL auch mit einem intensiven Induktions-Polychemotherapie-Regime sowie einer Prophylaxe des ZNS mit intrathekaler Chemotherapie behandelt (GPOH 2016, Yiallourous 2021). Häufig werden bei der Rezidivtherapie nochmals die gleichen Chemotherapeutika eingesetzt, die bereits bei der Primärtherapie Anwendung fanden, sodass sich die jeweiligen Toxizitäten addieren. Insbesondere in der frühen Therapiephase leiden die betroffenen Kinder daher zusätzlich unter Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Müdigkeit, Blutungen und Infektionen. Das hat auch Auswirkungen auf die Wirksamkeit: Eine alloHSZT als einzig verfügbare kurative Therapieoption kann nur bei Patienten in einem transplantierfähigen, d.h. symptomarmen Zustand durchgeführt werden. Langfristig können bei Kindern zudem chemotherapiebedingte Entwicklungsstörungen, Organschäden, Osteonekrosen und Sekundärtumore auftreten (Savage et al. 2009, Zawitkowska et al. 2019). Der oft polysymptomatische und geschwächte Zustand der Kinder sowie die hohen Risiken der klassischen Chemotherapeutika erfordern für die Behandlung zudem grundsätzlich einen stationären Aufenthalt – eine insgesamt extrem belastende Situation für die Kinder und deren Familien.

Im Vergleich zu den klassischen Chemotherapeutika ist eine Immuntherapie mit Blinatumomab im Rahmen der Behandlung in der Regel deutlich besser verträglich (Brown et al. 2019). Aufgrund der Erfahrung in der Behandlung mit Blinatumomab in anderen leukämischen Anwendungsgebieten können bekannte Nebenwirkungen von Blinatumomab wie etwa das Zytokinfreisetzungssyndrom antizipiert und gut behandelt werden. Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit des Arzneimittels (circa zwei Stunden) kann die Therapie bei Auftreten von Nebenwirkungen unterbrochen werden, womit die Nebenwirkungen in der Regel rasch abklingen (Aldoss et al. 2019, Amgen 2021a). Ein überzeugendes Sicherheitsprofil ist für die betroffenen Kinder von entscheidender Bedeutung.

Aus der deutlich besseren Verträglichkeit ergibt sich für mit Blinatumomab behandelte Kinder noch ein weiterer entscheidender Vorteil: Der stationäre Aufenthalt der betroffenen Kinder kann drastisch verkürzt werden. Während die Krankenhausaufenthaltsdauer bei rezidivierter ALL im Kindesalter unter Poly-Chemotherapie im Durchschnitt 65 Tage beträgt (Gaynon et al. 2001), ist eine stationäre Behandlung unter Blinatumomab nur für wenige Tage zu Beginn oder bei Wiederaufnahme der Blinatumomab-Infusion nötig (Amgen 2021a). Die bedeutend bessere Verträglichkeit von Blinatumomab und die daraus resultierende Möglichkeit für eine ambulante Therapie können zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität von betroffenen Kindern und deren Familien führen. Diese Lebensqualität der Familie kann durch eine ALL im Kindesalter erheblich beeinträchtigt sein (Jones 2012, Chivukula et al. 2018, pan-Canadian Oncology Drug Review 2017). Eltern berichten von Angstzuständen und Traumata, und müssen sich daher neben der Krankheit ihres Kindes auch mit der Bewältigung ihrer eigenen psychischen Belastung auseinandersetzen (Jones 2012, Chivukula et al. 2018, pan-Canadian Oncology Drug Review 2017). Insbesondere ein weiteres Rezidiv und die Notwendigkeit einer zusätzlichen Behandlungsdauer von bis zu zwei Jahren bedeutet auch für die Familie des betroffenen Kindes eine enorme physische und psychische Belastung (pan-Canadian Oncology Drug Review 2017).

Blinatumomab: Neue Therapieoption für Kinder mit ALL im ersten Rezidiv

Im Therapieregime der Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv bietet die Behandlung mit Blinatumomab anstelle der klassischen Chemotherapeutika auf dem Weg zur kurativen alloHSZT entscheidende und patientenrelevante Vorteile. Blinatumomab deckt den therapeutischen Bedarf an einer Therapie, die das Gesamtüberleben betroffener Kinder substanziell verbessert. Durch eine tiefere Remission wird das Rezidivrisiko nach der alloHSZT deutlich reduziert – die langfristigen Heilungschancen für betroffene Kinder verbessern sich stark. Darüber hinaus bringen stationär zu verabreichende klassische Chemotherapien eine erhebliche Toxizität für die ohnehin oft polysymptomatischen Kinder mit sich. Eine Immuntherapie mit Blinatumomab bietet für die Kinder nun eine verträglichere und dadurch sogar weitestgehend ambulant anwendbare Therapieoption.

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 Erkrankungen bei Kindern und eine sehr seltene maligne Erkrankung bei Erwachsenen (NCI 2021, RKI 2019, DGHO 2020, Gökbuget 2011, Hoelzer et al. 2016, NCCN 2020, NCCN 2021a). Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 pro Jahr (DGHO 2020). Am häufigsten tritt sie im Kindesalter mit unter fünf Jahren auf (5,3/100.000 pro Jahr) und fällt dann mit steigendem Alter der Betroffenen kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter von über 80 Jahren (2,3/100.000 pro Jahr). Grundsätzlich tritt die ALL etwas häufiger bei Männern auf (DGHO 2020, Yiallourous 2021).

Aufgrund hoher Mortalitätsraten und einem rapiden Krankheitsverlauf bei Patienten mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL entspricht die Prävalenz der Inzidenz.

Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet zwischen 2015 und 2020 gemäß ALL-REZ BFM Register

Seit 2012 werden alle Kinder und Jugendliche mit einem ALL-Rezidiv im ALL-REZ (Rezidiv) BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Register erfasst, um epidemiologische Aussagen über die Inzidenz, den Verlauf und die Prognose von Kindern mit ALL-Rezidiv treffen zu können (ALL-REZ BFM Register 2021). Auf gesonderte Anfrage konnten so pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in Deutschland für die Jahre 2015 bis 2020 ermittelt werden (Tabelle 3-E).

Tabelle 3-E: Inzidenz der pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in Deutschland von 2015 bis 2020

Alter	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Gesamt	Relative Häufigkeit
1 bis unter 2 Jahre	0	1	1	0	2	0	4	5,97
2 bis unter 3 Jahre	0	0	2	1	0	0	3	4,48
3 bis unter 4 Jahre	0	0	1	0	3	0	4	5,97
4 bis unter 5 Jahre	1	1	0	1	4	1	8	11,94
5 bis unter 6 Jahre	2	1	0	2	3	1	9	13,43

Alter	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Gesamt	Relative Häufigkeit
6 bis unter 7 Jahre	0	0	1	2	0	1	4	5,97
7 bis unter 8 Jahre	2	1	1	0	0	1	5	7,46
8 bis unter 9 Jahre	0	1	1	3	0	1	6	8,96
9 bis unter 10 Jahre	2	0	0	0	0	0	2	2,99
10 bis unter 11 Jahre	2	2	0	1	1	0	6	8,96
11 bis unter 12 Jahre	0	1	1	2	0	0	4	5,97
12 bis unter 13 Jahre	0	1	0	0	0	0	1	1,49
13 bis unter 14 Jahre	0	0	0	0	0	2	2	2,99
14 bis unter 15 Jahre	1	0	0	1	0	0	2	2,99
15 bis unter 16 Jahre	1	1	0	0	0	1	3	4,48
16 bis unter 17 Jahre	0	1	0	0	1	0	2	2,99
17 bis unter 18 Jahre	0	0	2	0	0	0	2	2,99
Summe	11	11	10	13	14	8	67	100
Quelle: (ALL-REZ BFM Register 2021)								

Innerhalb der letzten sechs Jahre wurden insgesamt 67 pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL registriert. Damit liegt die Anzahl der für eine Behandlung mit Blinatumomab in Frage kommenden Patienten bei durchschnittlich elf Kindern pro Jahr. Es lässt sich kein zu- oder abnehmender Trend erkennen: Der niedrigste Wert wurde 2020 erfasst (acht Kinder), der höchste Wert mit 14 Kindern im Jahr 2019 (Tabelle 3-E).

Insgesamt wird auf Basis der Daten des ALL-REZ BFM Registers von einer **Inzidenz von acht bis 14 Patienten** ausgegangen (ALL-REZ BFM Register 2021).

Literaturgestützte Herleitung der Inzidenz im Anwendungsgebiet

Um die Robustheit der Daten zu stützen, wird zur Eingrenzung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zudem in den folgenden sechs Schritten vorgegangen:

1. Bestimmung der pädiatrischen ALL-Neuerkrankungsfälle
2. Alterseingrenzung der Inzidenzspanne auf Patienten im Alter von ein bis 17 Jahren
3. Patientenanteil mit B-Vorläufer ALL
4. Patientenanteil mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL
5. Patientenanteil mit Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL
6. Patientenanteil mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Tabelle 3-F: Inzidenz der Zielpopulation in Deutschland

	Inzidenz		Spanne der %-Anteile	
	Min	Max	Min	Max
ALL, Alter 0 bis 17 Jahre ^a	457 ^b	508 ^c		
ALL, Alter 1 bis 17 Jahre ^d	446	496	97,7%	97,7%
B-Vorläufer ALL ^e	357	422	80,0%	85,0%
Ph- ^f	339	413	95,0%	98,0%
Erstes Rezidiv ^g	51	83	15,0%	20,0%
Hochrisiko ^h	9	34	17,6%	41,4%
Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	9	34		

a: Datenjahre 2014 bis 2018 (DKKR 2020)
b: im Jahr 2014
c: im Jahr 2017 und 2018
d: (DKKR 2016)
e: (NCCN 2021a, NCCN 2020, Hunger und Mullighan 2015, Cooper und Brown 2015)
f: (NCCN 2021a, NCCN 2020, Hunger und Mullighan 2015, Ceppi et al. 2014)
g: (Hunger und Mullighan 2015, Locatelli et al. 2012, Oskarsson et al. 2016)
h: (Parker et al. 2010, Roy et al. 2005, Oskarsson et al. 2016, Tallen et al. 2010)
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ.

Erster Schritt: Bestimmung der pädiatrischen ALL-Neuerkrankungsfälle

Den Ausgangspunkt der nachfolgenden Herleitung der Patientenzahlen für die ALL bilden die Angaben des DKKR. Auf gesonderte Anfrage wurden die verfügbaren ALL Fallzahlen bis 2018 für die Altersklasse null bis 17 Jahre bereitgestellt (vgl. Tabelle 3-G).

Tabelle 3-G: Fallzahlen der pädiatrischen ALL-Patienten in Deutschland von 2014 bis 2018 nach Geschlecht und Altersklasse

	2014		2015		2016		2017		2018	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
0 bis 17 Jahre	190	267	218	279	212	279	212	296	217	291
Summe	457		497		491		508		508	

ALL: Akute lymphatische Leukämie
Quelle: (DKKR 2020)

Für die Berücksichtigung der Schwankungen hinsichtlich der Erkrankungsrate in Deutschland wird die höchste und niedrigste Fallzahl an ALL-Patienten von null bis 17 Jahren innerhalb der letzten fünf Jahre von 2014 bis 2018 verwendet. Entsprechend ist von einer unteren Grenze von

457 ALL-Patienten (Jahr 2014) und einer oberen Grenze von 508 ALL-Patienten (Jahr 2017 und 2018) im Alter von null bis 17 Jahren auszugehen (vgl. Tabelle 3-G).

Zweiter Schritt: Alterseingrenzung der Inzidenzspanne auf Patienten im Alter von ein bis 17 Jahren

Das DKKR wird herangezogen, um den Anteil der Null- bis Einjährigen an den Null- bis 17-Jährigen zu ermitteln und damit die im Zulassungstext definierte Population abzugrenzen. Dabei werden die inzidenten Fallzahlen der Jahre 2009 bis 2015 verwendet, die in der Altersklasse der Null- bis Einjährigen 77 inzidente Fälle ausweisen (DKKR 2016). Innerhalb dieses Zeitraums gab es insgesamt 3.356 inzidente Fälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von null bis 17 Jahren. Der Anteil der ALL-Fälle bei Null- bis Einjährigen an der ALL-Fallzahl der Null- bis 17-Jährigen betrug 2,3 %. Folglich wurden von der unteren Grenze elf inzidente Fälle und von der oberen Grenze zwölf inzidente Fälle abgezogen, woraus eine Untergrenze von 446 bzw. eine Obergrenze von 496 inzidenten Fällen für die im Zulassungstext definierte Population resultiert.

Dritter Schritt: Bestimmung des Patientenanteils mit B-Vorläufer ALL

Die B-Vorläufer ALL stellt mit 80 % bis 85 % aller ALL Erkrankungen die größte Subgruppe der pädiatrischen ALL dar (NCCN 2021a, NCCN 2020, Hunger und Mullighan 2015, Cooper und Brown 2015). Im deutschen Kontext entspricht dies einer jährlichen Inzidenz von 357 bis 422 pädiatrischen Patienten im Alter von ein bis 17 Jahren.

Vierter Schritt: Bestimmung Patientenanteils mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Eine weitere Differenzierung innerhalb der B-Vorläufer ALL erfolgt anhand des Philadelphia-Chromosoms. Bei pädiatrischen Patienten tritt die zugrundeliegende Translokation t(9;22) laut dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nur in 2 % bis 4 % aller pädiatrischen B-ALL Fälle auf (NCCN 2021a, NCCN 2020). Eine Spanne von 2 % bis 5 % wird in weiteren internationalen Publikationen bestätigt (Hunger und Mullighan 2015). Bei pädiatrischen Patienten mit B-Vorläufer ALL wird von den gleichen Häufigkeiten berichtet (Ceppi et al. 2014). Darauf basierend ist davon auszugehen, dass zwischen 95 % und 98 % der pädiatrischen Patienten mit B-Vorläufer ALL Ph- sind. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 339 bis 413 pädiatrischen Patienten im Alter von ein bis 17 Jahren mit Ph- B-Vorläufer ALL in Deutschland.

Das CD19-Molekül wird auf B-Lymphozyten vom pro-B- bis zum reifen B-Lymphozytenstadium und auf B-Zell-Malignomen wie der ALL exprimiert (Kantarjian et al. 2017). Somit weisen fast alle B-ALL Patienten (nahezu 100 %) eine starke CD19-Expression auf (Raponi et al. 2011). Die CD19-Expression beeinflusst das Endergebnis bei der Ableitung der Zielpopulation somit nicht.

Fünfter Schritt: Bestimmung des Patientenanteils mit Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Die Rezidivrate für pädiatrische Patienten mit ALL wird in der internationalen Literatur mit 15 % bis 20 % angegeben (Hunger und Mullighan 2015, Locatelli et al. 2012, Oskarsson et al.

2016). Folglich ist in dieser Patientenpopulation, die Kinder mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL einschließt, von einer Rezidivrate von 15 % bis 20 % auszugehen. Dies entspricht jährlich 51 bis 83 pädiatrischen Patienten, die ein Rezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL erleiden.

Sechster Schritt: Bestimmung des Patientenanteils mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL

Als Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ ALL gelten Kinder, die sehr früh (< 18 Monate nach primärer Diagnosestellung) ein Rezidiv jeglicher Ausprägung oder früh (\geq 18 Monate nach primärer Diagnosestellung und < sechs Monate nach Beendigung der ersten Therapie) ein isoliertes Knochenmark-Rezidiv erleiden (Parker et al. 2010).

In der internationalen klinischen Studie ISCRTN45724312 wurden in den jeweiligen Behandlungsräumen 17 von 95 bzw. 16 von 93 pädiatrische Patienten mit nicht-T ALL und demnach 17,6 % der Kinder als Hochrisiko-Patienten identifiziert (Parker et al. 2010). Bei einer in Großbritannien durchgeführten Studie wurden von insgesamt 132 pädiatrischen nicht-T ALL Patienten im ersten Rezidiv 35 Kinder und somit 26,5 % als Hochrisiko-Patienten klassifiziert (Roy et al. 2005). In einer weiteren nordeuropäischen Studie, in der pädiatrische Patienten mit Erstrezidiv einer B-Vorläufer ALL betrachtet wurden, lag der Anteil der Hochrisiko-Kinder bei 130 von 417 Patienten und demnach bei 31,2 % (Oskarsson et al. 2016). In der Studie ALL-REZ BFM 90, welche in Europa durchgeführt wurde, lag der Anteil an Hochrisiko-Patienten mit B-Vorläufer ALL bei 41,4 % (Tallen et al. 2010). Von 428 in die Studie eingeschlossenen Kindern mit B-Vorläufer ALL (36 Pro-B, 303 Common sowie 89 Prä-B ALL Patienten) wurden 177 Patienten als Hochrisikopatienten klassifiziert (88 Patienten mit frühem isoliertem Knochenmarkrezidiv aus Gruppe A, zzgl. 13 Patienten mit sehr frühem extramedullärem Rezidiv aus Gruppe C, zzgl. 76 Patienten mit sehr frühem Knochenmarksrezidiv aus Gruppe PPG) (Tallen et al. 2010).

Unter Berücksichtigung der resultierenden Spanne von 17,6 % bis 41,4 %, wird von einer Inzidenz von neun bis 34 Kindern ausgegangen, die jährlich an einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL erkranken.

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 drei bis sechs ausgegangen wird.

Fazit

Das ALL-REZ BFM Register erfasst in Deutschland behandelte pädiatrische Patienten mit ALL. Zwischen 2015 und 2020 waren in Deutschland pro Jahr acht bis 14 Kinder und Jugendliche im Alter von einem Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in Behandlung. Da eine Teilnahme an dem Register nicht verpflichtend ist, ist eine Unterschätzung der Inzidenz durch alleinige Herleitung durch das ALL-REZ BFM Register möglich. Die komplementäre Literaturrecherche zur Inzidenz der Zielpopulation ergab eine Spanne von neun bis 34 jährlich betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet und unterstützt die Daten des ALL-REZ BFM Registers.

Aufgrund der Unsicherheiten in der Bestimmung der Zielpopulation in dieser seltenen Erkrankung werden beide Vorgehensweisen berücksichtigt. Es ist davon auszugehen, dass **jährlich acht bis 34 Patienten** der Zielpopulation entsprechen.

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.

Es sind für die nächsten fünf Jahre keine wesentlichen Änderungen in Deutschland zu erwarten. Die Inzidenzdaten der letzten sechs Jahre für die Altersklasse null bis 17 Jahre zeigen lediglich eine minimale jährlichen Schwankung (vgl. Tabelle 3-E und Tabelle 3-G). Es liegen zudem keine weiteren Hinweise für die begründete Annahme einer wesentlichen Änderung der Inzidenz der ALL in den nächsten Jahren vor.

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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Blinatumomab	8 bis 34	7 bis 30

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.

88,18 % der deutschen Bevölkerung sind laut statistischem Bundesamt in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (Stand Dezember 2020 (GKV-SV 2021)). Auf Basis dieser Berechnungsgrundlage ist davon auszugehen, dass in Deutschland innerhalb des GKV-Systems jährlich ca. sieben bis 30 pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter an einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie erkranken.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Blinatumomab	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	erheblich	7 bis 30
ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ			

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.

Innerhalb der Zielpopulation lässt sich für keine abgrenzbare Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet ein abweichender Nutzen feststellen. Daher ist das Ausmaß des in Modul 4 dargelegten Zusatznutzens für die gesamte GKV-Zielpopulation gültig.

Die Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation erfolgte gemäß Angaben in 3.2.3. Aufgrund des Mangels an öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten und der genannten Unsicherheiten wurden neben Registerdaten öffentlich verfügbare Literaturquellen herangezogen.

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.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) wurde bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Onkopedia Internetseite (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>) mit dem Suchbegriff „Akute Lymphatische Leukämie“ und „Leukämie“ nach deutschen Versorgungsleitlinien zur ALL im Indikationsgebiet gesucht. Ergebnisse dieser Recherche waren neben der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) auch die S1-Leitlinie für Kinder der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (DGHO 2020, GPOH 2016). Über den Internetauftritt des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH) wurde zudem eine relevante Patienteninformation

identifiziert (Yiallourous 2021). 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 den aktuellen NCCN-Leitlinien auch die ESMO-Leitlinie von Hoelzer et al. identifiziert (Hoelzer et al. 2016, NCCN 2020, NCCN 2021a). Zudem wurde eine orientierende Freihandresearche bei den Plattformen PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) und google scholar (<https://scholar.google.de/>) zu den in Tabelle 3-H aufgeführten Suchbegriffen durchgeführt. Hierdurch wurden verschiedene Übersichtsartikel und primäre Fachpublikationen identifiziert, die für die Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) sowie zur Herleitung der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) relevant sind.

Tabelle 3-H: Suchbegriffe der orientierenden Freihandresearche zu ALL

Hauptsuchbegriff	In verschiedener Kombination mit
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphocytic leukemia - ALL 	<ul style="list-style-type: none"> - Acute - alloHSCT - Epidemiology - First relapse - High-risk - In children - Minimal residual disease - Pediatric - Relapse
<ul style="list-style-type: none"> - Leukämie - ALL 	<ul style="list-style-type: none"> - Akut - alloHSZT - Bei Kindern - Epidemiologie - Lymphatisch - Lymphoblastisch - Minimale Resterkrankung - Pädiatrisch - Rezidiv
ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSCT: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen.	

Für die Schätzung der Inzidenz (Abschnitt 3.2.3) und des Anteils der Zielpopulation in der GKV (Abschnitt 3.2.4) wurde auf der Homepage des RKI (https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html) nach relevanten Daten gesucht. Die Anzahl aller im DKKR registrierten pädiatrischen ALL Patienten sowie der im ALL-REZ BFM Register gemeldeten pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL wurde durch gezielte Anfrage bei den jeweiligen Registern ermittelt. Der Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung wurde auf der Seite des GKV-Spitzenverband (<https://www.gkv-spitzenverband.de/startseite/startseite.jsp>) recherchiert.

Außerdem wurden die Ergebnisse der zuvor durchgeführten orientierenden Freihandresearche berücksichtigt.

Die Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) ergibt sich aus den Berechnungen der vorherigen Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4.

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. American Cancer Society (ACS) 2018a. *Signs and Symptoms of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>, abgerufen am: 12.07.2021.
2. 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: 12.07.2021.
3. American Cancer Society (ACS) 2019. *What Is Childhood Leukemia?* Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/about/what-is-childhood-leukemia.html>, abgerufen am: 12.07.2021.
4. Al Ustwani, O., Gupta, N., Bakhribah, H., et al. 2016. *Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia*. Crit Rev Oncol Hematol, 99, S. 189-99.
5. Aldoss, I., Khaled, S. K., Budde, E., et al. 2019. *Cytokine Release Syndrome With the Novel Treatments of Acute Lymphoblastic Leukemia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment*. Curr Oncol Rep, 21, S. 4.
6. ALL-REZ BFM Register 2021. *Pädiatrische Patienten mit Ph-, CD19+ Hochrisiko B-Vorläufer ALL im ersten Rezidiv in Deutschland von 2015 bis 2020 nach Altersklasse*. Data on file.
7. Alvarnas, J. C., Brown, P. A., Aoun, P., et al. 2015. *Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015*. J Natl Compr Canc Netw, 13, S. 1240-79.
8. Amgen 2021a. *Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.

9. Amgen 2021b. *Produktinformation BLINCYTO®. Anhang I bis III*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 14.07.2021.
10. Appelbaum, F. R., Rosenblum, D., Arceci, R. J., et al. 2007. *End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia*. Blood, 109, S. 1810-6.
11. Bader, P., Kreyenberg, H., Henze, G. H. R., et al. 2009. *Prognostic Value of Minimal Residual Disease Quantification Before Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group*. Journal of Clinical Oncology, 27, S. 377-384.
12. Bartram, C. R., Schrauder, A., Kohler, R., et al. 2012. *Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment*. Dtsch Arztebl Int, 109, S. 652-8.
13. Bassan, R., Gatta, G., Tondini, C., et al. 2004. *Adult acute lymphoblastic leukaemia*. Crit Rev Oncol Hematol, 50, S. 223-61.
14. Bender-Götze, C., Walther, J. U., Rampf, U., et al. 2003. *Besonderheiten der akuten Leukämie im Kindesalter*. MANUAL Leukämien myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome, 2. Aufl. , S. 77-96.
15. Bhojwani, D. & Pui, C. H. 2013. *Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Lancet Oncol, 14, S. e205-17.
16. 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, S. LBA-1.
17. Brown, P. A., Ji, L., Xu, X., et al. 2021. *Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 325, S. 833-842.
18. 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, S. 521-35.
19. Cangerana Pereira, P. F. A., Mirra, P. A. n. P., Dias de Oliveira Latorre, P. M. d. R. r., et al. 2017. *Environmental Risk Factors and Acute Lymphoblastic Leukaemia in Childhood*. Ciencias de la Salud, 15.

20. Carroll, W. L. & Hunger, S. P. 2016. *Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Curr Opin Pediatr*, 28, S. 12-8.
21. Ceppi, F., Cazzaniga, G., Colombini, A., et al. 2014. *Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention*. *Expert Rev Hematol*, 8, S. 57-70.
22. Ceppi, F., Duval, M., Leclerc, J. M., et al. 2016. *Improvement of the Outcome of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Using a Risk-Based Treatment Strategy*. *PLoS One*, 11, S. e0160310.
23. Chessells, J. M., Veys, P., Kempster, H., et al. 2003. *Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia*. *Br J Haematol*, 123, S. 396-405.
24. Chivukula, U., Kota, S. & Nandinee, D. 2018. *Burden Experience of Caregivers of Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact of Coping and Spirituality*. *Indian journal of palliative care*, 24, S. 189-195.
25. Cooper, S. L. & Brown, P. A. 2015. *Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatr Clin North Am*, 62, S. 61-73.
26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2020. *Akute lymphatische Leukämie - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Stand: Juli 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 12.07.2021.
27. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) 2016. *Lymphatische Leukämien: Region: Deutschland, Zeitraum: 2009 bis 2015*. Verfügbar unter: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkcr/ergebnisse/auswertungen-im-detail/leukaemien/lymphatische-leukaemien/dall-u18.html>, abgerufen am: 12.07.2021.
28. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) 2020. *Lymphatische Leukämien 2009-2018 - Jährliche Anzahl der gemeldeten Fälle und Inzidenzen nach Geschlecht*. Data on file.
29. Dobson, S. M., García-Prat, L., Vanner, R. J., et al. 2020. *Relapse-Fated Latent Diagnosis Subclones in Acute B Lineage Leukemia Are Drug Tolerant and Possess Distinct Metabolic Programs*. *Cancer Discov*, 10, S. 568-587.
30. Domenech, C., Mercier, M., Plouvier, E., et al. 2008. *First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Cooprall-97 study*. *Eur J Cancer*, 44, S. 2461-9.
31. Eckert, C., von Stackelberg, A., Seeger, K., et al. 2013. *Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute*

- lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96.* Eur J Cancer, 49, S. 1346-55.
32. Faderl, S., Jeha, S. & Kantarjian, H. M. 2003. *The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia.* Cancer, 98, S. 1337-54.
33. Forsberg, M. H., Das, A., Saha, K., et al. 2018. *The potential of CAR T therapy for relapsed or refractory pediatric and young adult B-cell ALL.* Ther Clin Risk Manag, 14, S. 1573-1584.
34. Fuster, J. L. 2014. *Current approach to relapsed acute lymphoblastic leukemia in children.* World Journal of Hematology, 3, S. 49-70.
35. Gallegos-Arreola, M. P., Borjas-Gutierrez, C., Zúñiga-González, G. M., et al. 2013. *Pathophysiology of Acute Lymphoblastic Leukemia.* Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic.
36. Gaynon, P. S., Bostrom, B. C., Hutchinson, R. J., et al. 2001. *Duration of Hospitalization as a Measure of Cost on Children's Cancer Group Acute Lymphoblastic Leukemia Studies.* Journal of Clinical Oncology, 19, S. 1916-25.
37. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV), 2021. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung.* Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/service/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp, abgerufen am: 12.07.2021.
38. Gökbüget, N. 2011. *Stem cell transplantation.* Recommendations of the European Working Group for Adult ALL, 1, S. 101-6.
39. Gökbüget, N. 2016. *Akute lymphatische Leukämie und lymphoblastische Lymphome: Kapitel 11.7.* Hämatologie und Onkologie, S. 277-87.
40. Gökbüget, N. & Hoelzer, D. 2014. *Akute lymphatische Leukämie.* DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert, S. 1-11.
41. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2016. *Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter - S1 Leitlinie AWMF.* Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04-abgelaufen.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
42. Harrison, C. J. 2009. *Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia.* Br J Haematol, 144, S. 147-56.

43. 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*. *Ann Oncol*, 27, S. v69-v82.
44. Hunger, S. P. & Mullighan, C. G. 2015. *Acute Lymphoblastic Leukemia in Children*. *N Engl J Med*, 373, S. 1541-52.
45. Irving, J. A., Enshaei, A., Parker, C. A., et al. 2016. *Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia*. *Blood*, 128, S. 911-22.
46. Jones, B. L. 2012. *The Challenge of Quality Care for Family Caregivers in Pediatric Cancer Care*. *Seminars in Oncology Nursing*, 28, S. 213-220.
47. Kantarjian, H., Stein, A., Gökbüget, N., et al. 2017. *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*. *New England Journal of Medicine*, 376, S. 836-847.
48. 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*, 26, S. 1627-42.
49. Kompetenznetz Leukämien (KNL) 2015. *Genetische Ursachen*. Verfügbar unter: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/ursachen/genetische_ursachen, abgerufen am: 12.07.2021.
50. Kompetenznetz Leukämien (KNL) 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>, abgerufen am: 12.07.2021.
51. Ko, R. H., Ji, L., Barnette, P., et al. 2010. *Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study*. *J Clin Oncol*, 28, S. 648-54.
52. Locatelli, F., Schrappe, M., Bernardo, M. E., et al. 2012. *How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Blood*, 120, S. 2807-16.
53. Locatelli, F., Zugmaier, G., Rizzaro, C., et al. 2020. *Superior Event-Free Survival with Blinatumomab versus Chemotherapy in Children with High-Risk First Relapse of B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Phase 3 Trial*. Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

54. Martin, A., Morgan, E. & Hijiya, N. 2012. *Relapsed or refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia: current and emerging treatments*. Paediatr Drugs, 14, S. 377-87.
55. Möricke, A., Zimmermann, M., Reiter, A., et al. 2010. *Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000*. Leukemia, 24, S. 265-284.
56. Moriyama, T., Relling, M. V. & Yang, J. J. 2015. *Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 125, S. 3988-95.
57. Mullighan, C. G. 2012a. *The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia*. Hematology. American Society of Hematology, Education Program 2012, S. 389-96.
58. Mullighan, C. G. 2012b. *Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Invest, 122, S. 3407-15.
59. Mullighan, C. G., Phillips, L. A., Su, X., et al. 2008. *Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia*. Science, 322, S. 1377-80.
60. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020. *Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2021 - October 22, 2020*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
61. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021a. *Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2021 - April 6, 2021*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
62. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021b. *NCCN guidelines for patients: Pediatric acute lymphoblastic leukemia*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ped_all_patient.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
63. National Cancer Institute (NCI) 2021. *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>, abgerufen am: 12.07.2021.
64. Oskarsson, T., Soderhall, S., Arvidson, J., et al. 2016. *Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome*. Haematologica, 101, S. 68-76.

65. Paganin, M., Zecca, M., Fabbri, G., et al. 2008. *Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia*. *Leukemia*, 22, S. 2193-200.
66. pan-Canadian Oncology Drug Review 2017. *Final Clinical Guidance Report - Blinatumomab (Blinicyto®) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia*. Report date: August 23, 2017. Verfügbar unter: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_cgr.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
67. Parker, C., Waters, R., Leighton, C., et al. 2010. *Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial*. *The Lancet*, 376, S. 2009-2017.
68. Pui C.-H., Relling M. V. & Downing J. R. 2004. *Acute Lymphoblastic Leukemia*. *The New England journal of medicine*, 350 (15), S. 1535-48.
69. Pulsipher, M. A., Carlson, C., Langholz, B., et al. 2015. *IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant defines very low- and very high-risk ALL patients*. *Blood*, 125, S. 3501-3508.
70. Raetz, E. A. & Bhatla, T. 2012. *Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia?* *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, S. 129-36.
71. Raponi, S., De Propriis, M. S., 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*. *Leuk Lymphoma*, 52, S. 1098-107.
72. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe - Korrigierte Fassung vom 17.08.2020* Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile, abgerufen am: 12.07.2021.
73. Roy, A., Cargill, A., Love, S., et al. 2005. *Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial*. *Br J Haematol*, 130, S. 67-75.
74. Savage, E., Riordan, A. O. & Hughes, M. 2009. *Quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review*. *Eur J Oncol Nurs*, 13, S. 36-48.
75. Shukla, N. & Sulis, M. L. 2021. *Blinatumomab for Treatment of Children With High-risk Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia*. *JAMA*, 325, S. 830-832.

76. Smith, M. A., Seibel, N. L., Altekruise, S. F., et al. 2010. *Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century*. J Clin Oncol, 28, S. 2625-34.
77. Sun, W., Malvar, J., Sposto, R., et al. 2018. *Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study*. Leukemia, 32, S. 2316-2325.
78. Tallen, G., Ratei, R., Mann, G., et al. 2010. *Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90*. J Clin Oncol, 28, S. 2339-47.
79. Terwilliger, T. & Abdul-Hay, M. 2017. *Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update*. Blood Cancer J, 7, S. e577.
80. von Stackelberg, A. 2010. *IntReALL 2010: Final publishable summary report*. Data on file.
81. von Stackelberg, A., Locatelli, F., Zugmaier, G., et al. 2016. *Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia*. J Clin Oncol, 34, S. 4381-4389.
82. Willasch, A., Klingebiel, T. E., Kreyenberg, H., et al. 2010. *Prognostic Value of Minimal Residual Disease Monitoring in the Context of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. European Journal of Clinical & Medical Oncology (EJCMO), 2, S. 101-07.
83. Yamanaka, J., Bon, V., Schrauder, A., et al. 2012. *Risk Factors, Treatment and Outcome of 2nd Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Results of the ALL-REZ BFM Registry*. Blood, 120, S. 668.
84. Yiallouros, M., 2021. *Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Kurzinformation*. Verfügbar unter: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoall120060414/pohpatinfoallkurz/index_ger.html, abgerufen am: 14.07.2021.
85. Zawitkowska, J., Lejman, M., Zaucha-Prazmo, A., et al. 2019. *Grade 3 and 4 Toxicity Profiles During Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. In Vivo, 33, S. 1333-1339.
86. Zwaan, C. M., Reinhardt, D., Hitzler, J., et al. 2010. *Acute leukemias in children with Down syndrome*. Hematol Oncol Clin North Am, 24, S. 19-34.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient 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 Tabelle 3-1 bis Tabelle 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) ^a
Blinatumomab	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	In Zyklen	1 Zyklus ^a	28 Tage pro Zyklus
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die ermittelten Behandlungstage beruhen auf den Angaben der Fachinformation, wonach für jeden Behandlungszyklus 28 Behandlungstage berechnet werden. Laut Fachinformation ist zu Behandlungsbeginn eine stationäre Behandlung für mindestens drei Tage empfohlen (Amgen 2021). Die Angaben umfassen sowohl den ambulanten als auch stationären Einsatz.</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ</p>				

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 für Blinatumomab sind der aktuellen Fachinformation entnommen, die auf der pivotalen Studie 20120215 basiert (Amgen 2021). Demnach erhalten pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie einen Zyklus Blinatumomab. Ein Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion (mittels einer Infusionspumpe) mit kontinuierlicher Flussrate (Amgen 2021).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Blinatumomab	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko- Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	In Zyklen	28 Tage (1 Zyklus)
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die ermittelten Behandlungstage beruhen auf den Angaben der Fachinformation, wonach für jeden Behandlungszyklus 28 Behandlungstage berechnet werden. Laut Fachinformation ist zu Behandlungsbeginn eine stationäre Behandlung für mindestens drei Tage empfohlen (Amgen 2021). Die Angaben umfassen sowohl den ambulanten als auch stationären Einsatz.</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ</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.

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) ^a	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	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	28 Tage (1 Zyklus)	< 45 kg: 15 µg/m ² /Tag für die Behandlungstage 1 bis 28 ^a	10 ^b bis 28 ^c DSF
			≥ 45 kg: 28 µg/Tag für die Behandlungstage 1 bis 28 ^a	
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-

a: Die ermittelten Behandlungstage beruhen auf den Angaben der Fachinformation, wonach für jeden Behandlungszyklus 28 Behandlungstage berechnet werden. Laut Fachinformation ist zu Behandlungsbeginn eine stationäre Behandlung für mindestens drei Tage empfohlen (Amgen 2021). Die Angaben umfassen sowohl den ambulanten als auch stationären Einsatz.

b: Blinatumomab wird als Dauerinfusion verabreicht. Eine einzelne Blinatumomab-Zubereitung kann über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert werden. Für die Berechnung der Therapiekosten wurde jedoch diejenige Infusionsdauer herangezogen, die mit dem geringsten Blinatumomab-Verbrauch verbunden ist. Für die Kostenberechnung wird zudem als Untergrenze ein einjähriges Kind herangezogen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von unter 45 kg beträgt die tägliche Dosis 15 µg/m²/Tag. Bei der Dosierung in Abhängigkeit der Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße von Einjährigen zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-I). Bei einer durchschnittlichen KOF von 0,50 m² ergibt sich somit ein minimaler Verbrauch von einer DSF alle 72 Stunden. Innerhalb eines Behandlungszyklus kommen gemäß Fachinformationen bei Patienten mit einer KOF von 0,50 m² und einem Körpergewicht < 45 kg insgesamt zehn DSF zum Einsatz (Amgen 2021).

c: Innerhalb eines Behandlungszyklus kommen gemäß Fachinformation bei Patienten ab einem Körpergewicht ≥ 45 kg 28 DSF, entsprechend einer DSF pro Tag, zum Einsatz (Amgen 2021).

ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; DSF: Durchstechflasche; KOF: Körperoberfläche; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Laut Fachinformation wird für den Behandlungsbeginn ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten drei Tage empfohlen. Alle weiteren Behandlungen können ambulant durchgeführt werden (Amgen 2021). Die Mindestdauer des stationären Aufenthalts kann abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten nach Ermessen des behandelnden Arztes angepasst werden.

Tabelle 3-5 basiert auf den Angaben für Blinatumomab gemäß Fachinformation (Amgen 2021) im ambulanten und stationären Einsatz. Gemäß Fachinformation wird Blinatumomab in Abhängigkeit vom Körpergewicht (< 45 kg und ≥ 45 kg) dosiert. Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 45 kg berechnet sich die Dosierung anhand der Körperoberfläche (KOF) (Amgen 2021). Die Berechnungsgrundlage für die KOF wurde dem Mikrozensus 2017 entnommen (Bundesamt 2017). Dabei wurden geschlechtsunabhängig ein durchschnittliches Körpergewicht und eine durchschnittliche Körpergröße für alle relevanten Altersgruppen herangezogen. Die KOF in m² pro Altersgruppe wird auf Basis dieser Daten und der Formel von Dubois & Dubois (Dubois und Dubois 1916) berechnet:

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

Diese Methode wurde in der Vergangenheit sowohl vom G-BA als auch vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) akzeptiert (vgl. unter anderem das Nutzenbewertungsverfahren von Blinatumomab im Anwendungsgebiet B (G-BA 2019, IQWiG 2019).

Die Verteilung in Abbildung 3-2 verdeutlicht, dass Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von zwölf Jahren im Durchschnitt ein Körpergewicht < 45 kg aufweisen.

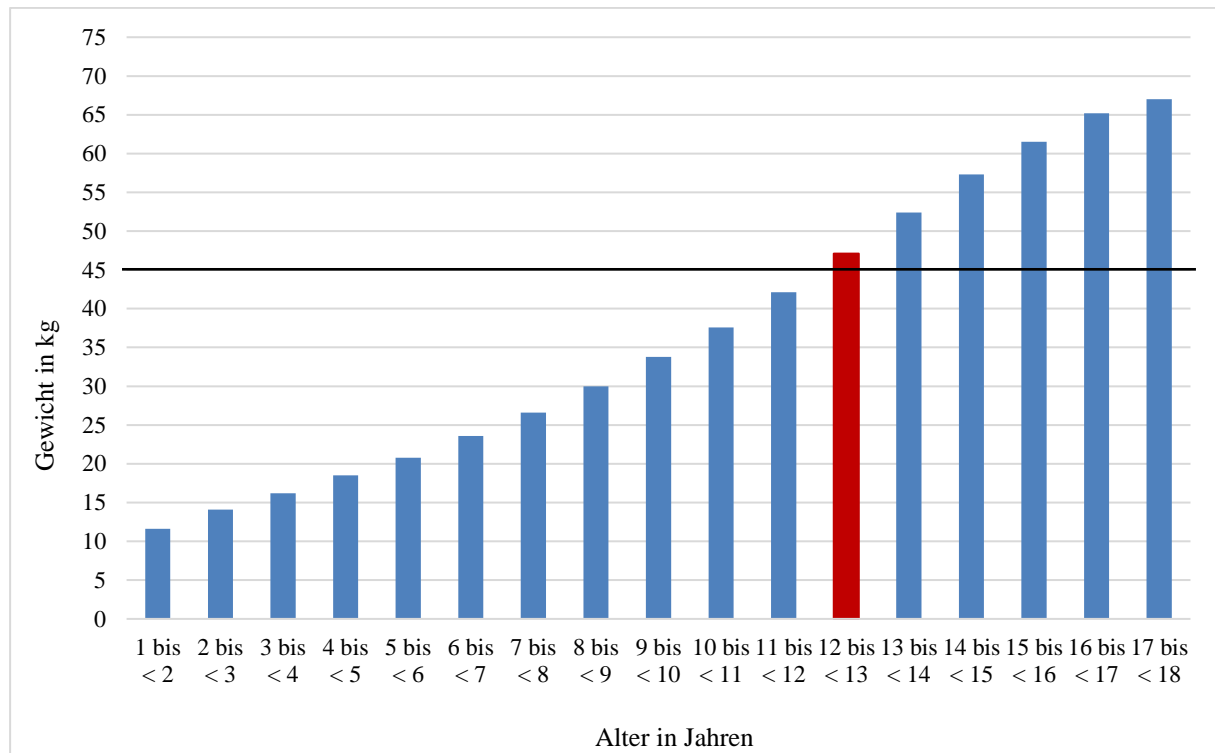


Abbildung 3-2: Durchschnittliches Körpergewicht der Bevölkerung von 1 bis 18 Jahre nach Mikrozensus 2017

Rot markiert: Kinder und Jugendliche weisen bis zu einem Alter von zwölf Jahren im Durchschnitt ein Körpergewicht von < 45 kg auf.

Quelle: (Bundesamt 2017), eigene Darstellung

Gemäß dem Mikrozensus 2017 wiegen Kinder zwischen elf und zwölf Jahren im Durchschnitt 42,1 kg und Kinder zwischen zwölf und 13 Jahren im Durchschnitt 47,1 kg (Bundesamt 2017). Da Blinatumomab in Abhängigkeit vom Körpergewicht (< 45 kg und ≥ 45 kg) dosiert wird, werden zwei Altersgruppen betrachtet: Die Altersgruppe der Ein- bis unter Zwölfjährigen sowie der Zwölf- bis unter 18-Jährigen. Laut ALL-REZ BFM Register gehören 82,09 % der Patienten im Alter von ein bis unter 18 Jahren der Altersgruppe der Ein- bis unter Zwölfjährigen an; entsprechend liegt der Anteil der Zwölf- bis unter 18-Jährigen bei 17,91 % (vgl. Tabelle 3-E). Auf dieser Basis wurde die GKV-Zielpopulation von sieben bis 30 Patienten anteilig pro Altersgruppe dargestellt.

Zur Ermittlung der KOF pro Altersklasse werden die altersspezifische Körpergröße und das Körpergewicht gemäß Mikrozensus 2017 in die Dubois-Formel eingefügt (siehe Tabelle 3-I). Die folgende Gleichung zeigt beispielhaft die Berechnung der KOF für die Altersgruppe ein bis unter zwei Jahren:

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

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

Tabelle 3-I: Ermittlung der altersspezifischen KOF

Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	KOF gemäß Dubois-Formel
1 bis unter 2 Jahre	83	11,6	0,50
2 bis unter 3 Jahre	93	14,1	0,59
3 bis unter 4 Jahre	101	16,2	0,67
4 bis unter 5 Jahre	108	18,5	0,74
5 bis unter 6 Jahre	115	20,8	0,81
6 bis unter 7 Jahre	122	23,6	0,90
7 bis unter 8 Jahre	128	26,6	0,98
8 bis unter 9 Jahre	133	30	1,06
9 bis unter 10 Jahre	139	33,8	1,15
10 bis unter 11 Jahre	144	37,6	1,23
11 bis unter 12 Jahre	150	42,1	1,33
12 bis unter 13 Jahre	156	47,1	1,44
13 bis unter 14 Jahre	162	52,4	1,55
14 bis unter 15 Jahre	167	57,3	1,64
15 bis unter 16 Jahre	171	61,5	1,72
16 bis unter 17 Jahre	173	65,2	1,78
17 bis unter 18 Jahre	174	67	1,81
KOF: Körperoberfläche Quelle: (Bundesamt 2017)			

Auf Basis der Berechnungen zur KOF und unter der Annahme, dass Blinatumomab je Infusionsbeutel über den Infusions-Zeitraum mit dem jeweils geringsten Verwurf verabreicht wird, ergibt sich gemäß Fachinformation für BLINCYTO® für Patienten im Alter von ein bis unter vier Jahren bzw. mit einer KOF von 0,50 m² bis 0,69 m² und einem Körpergewicht < 45 kg ein Verbrauch von einer Durchstechflasche (DSF) pro 72 Stunden. Innerhalb eines Behandlungszyklus von 28 Tagen benötigen Patienten dieser Altersgruppen somit zehn DSF (Amgen 2021). Für Patienten im Alter von vier bis unter neun Jahren bzw. mit einer KOF von 0,70 m² bis 1,09 m² und einem Körpergewicht < 45 kg ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 14 DSF. Für Patienten im Alter von zehn bis unter zwölf Jahren bzw. mit einer KOF von 1,10 m² bis 1,39 m² und einem Körpergewicht < 45 kg liegt der Bedarf im gleichen Zeitraum bei 19 DSF. Für Patienten im Alter von zwölf bis < 18 Jahren bzw. mit einem Körpergewicht ≥ 45 kg wird Blinatumomab gemäß Fachinformation wie bei Erwachsenen mit einer Dosierung von 28 µg/Tag, entsprechend einer DSF pro Tag und somit 28 DSF insgesamt, verabreicht.

Tabelle 3-J stellt den absoluten und den relativen DSF-Verbrauch pro Altersklasse dar. Die Anzahl der DSF wurde dabei anhand der ALL-Fallzahlen des ALL-REZ BFM Registers gewichtet (vgl. Tabelle 3-E). Dabei wird gemäß Fachinformation für die Patientengruppe ein

bis unter vier Jahre bzw. mit einer durchschnittlichen KOF von 0,50 m² bis 0,67 m² ein Verbrauch von zehn DSF für einen Zyklus angegeben. Für die Patientengruppe vier bis unter neun Jahre bzw. mit einer durchschnittlichen KOF von 0,74 m² bis 1,06 m² wird gemäß Fachinformation ein Verbrauch von 14 DSF für einen Behandlungszyklus angegeben. Für die Patientengruppe zehn bis unter zwölf Jahre bzw. mit einer durchschnittlichen KOF von 1,23 m² bis 1,33 m² wird gemäß Fachinformation ein Verbrauch von 19 DSF für einen Behandlungszyklus angegeben. Für Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren bzw. mit einem Körpergewicht \geq 45 kg wird Blinatumomab gemäß Fachinformation wie bei Erwachsenen mit einem Verbrauch von 28 DSF für einen Behandlungszyklus angegeben (Amgen 2021). Unter Berücksichtigung der relativen Häufigkeiten der Altersgruppen, die anhand der Fallzahlen des ALL-REZ BFM Register für Patienten im Alter von 1 bis unter 18 Jahren berechnet wurden, ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 17 DSF.

Tabelle 3-J: Ermittlung des absoluten und relativen altersspezifischen DSF-Verbrauchs

Alter	Relative Häufigkeit (in %)	Absolute DSF	Relative DSF
1 bis unter 2 Jahre	5,97	10	0,60
2 bis unter 3 Jahre	4,48	10	0,45
3 bis unter 4 Jahre	5,97	10	0,60
4 bis unter 5 Jahre	11,94	14	1,67
5 bis unter 6 Jahre	13,43	14	1,88
6 bis unter 7 Jahre	5,97	14	0,84
7 bis unter 8 Jahre	7,46	14	1,04
8 bis unter 9 Jahre	8,96	14	1,25
9 bis unter 10 Jahre	2,99	19	0,57
10 bis unter 11 Jahre	8,96	19	1,70
11 bis unter 12 Jahre	5,97	19	1,13
12 bis unter 13 Jahre	1,49	28	0,42
13 bis unter 14 Jahre	2,99	28	0,84
14 bis unter 15 Jahre	2,99	28	0,84
15 bis unter 16 Jahre	4,48	28	1,25
16 bis unter 17 Jahre	2,99	28	0,84
17 bis unter 18 Jahre	2,99	28	0,84
1 bis unter 18 Jahre			16,75 (≈ 17)
DSF: Durchstechflasche			
Quelle: (Amgen 2021, ALL-REZ BFM Register 2021)			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
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 01.07.2021 (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 den derzeit gültigen Gesetzen und Bestimmungen berechnet (s. Tabelle 3-K). 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-K: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Bezeichnung	Preis in Euro
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)	2.104,81 €
AAP	2.637,24 €
abzüglich Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel (7 % vom ApU) nach § 130a Absatz 1 SGB V	- 147,34 €
abzüglich Pflichtrabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V	- 1,77 €
Kosten je DSF	= 2.488,13 €
AAP: Apothekenabgabepreis; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; DSF: Durchstechflasche; SGB: Sozialgesetzbuch. Quelle: Auszug ist vom Stand 01.07.2021 (Lauer-Fischer 2021).	

Berechnung der Kosten

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden die Kosten gemäß der Fachinformation, welche der erwarteten Versorgungsrealität entspricht, herangezogen. Demnach werden pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie mit einem Zyklus Blnatumomab behandelt. Die Kosten, die sich entsprechend für die GKV ergeben, sind in Tabelle 3-L dargestellt.

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

Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggfs. Spanne)	Durchschnittliche Anzahl DSF pro Patient ^a	Kosten pro Patient ^b	GKV-Zielpopulation pro Zyklus (aufgerundet) ^c	Kosten in Euro
1 Zyklus (28 Tage)	17	42.298,21 €	7 bis 30	296.087,47 € bis 1.268.946,30 €
<p>a: Die durchschnittliche Anzahl DSF pro Patient basiert auf den altersspezifischen Berechnungen des Verbrauchs unter Berücksichtigung der Körperoberfläche sowie des Körpergewichts (vgl. Tabelle 3-J).</p> <p>b: Anzahl DSF multipliziert mit den Kosten je DSF (vgl. Tabelle 3-6).</p> <p>c: Gemäß Berechnung der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet (vgl. Tabelle 3-E).</p> <p>DSF: Durchstechflasche; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.</p>				

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	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	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-negativ.				

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 2021).

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 der Behandlung sollten 10 mg/m² (maximal 20 mg) Dexamethason oral oder intravenös sechs bis zwölf Stunden vor Beginn des Zyklus als Prämedikation angewendet werden (Amgen 2021). Anschließend sollten weitere 5 mg/m² Dexamethason oral oder intravenös 30 Minuten vor Beginn des Zyklus angewendet werden.

Es wird empfohlen, 48 Stunden vor Beginn eines Behandlungszyklus Antipyretika (Fieberprophylaxe) und eine prophylaktische intrathekale Chemotherapie vor und während der Therapie (Vorbeugung ALL-Rezidiv im ZNS, vgl. (Amgen 2021)) anzuwenden. Die Prophylaxe wird nicht weiter in die Berechnung eingeschlossen, da diese im Allgemeinen bei der Therapie der ALL anfällt und damit unabhängig von der Therapie mit Blinatumomab ist.

Sonstige GKV-Leistungen

Blinatumomab wird in der Darreichungsform eines Pulvers für ein Konzentrat sowie einer Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert. Die Infusionslösung kann für einen Verbrauch von 24 bis 96 Stunden vorbereitet werden. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig (GKV-SV 2021).

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 2021). In Abhängigkeit von KOF bzw. Gewicht werden mindestens sieben und maximal 28 Infusionsbeutel hergestellt. Daraus ergeben sich sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 497,00 € bis 1.988,00 €.

Die Berechnung ist jedoch aufgrund von dynamischen Verhandlungen in Bezug auf die Hilfstaxe und aufgrund einer Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender und größtenteils nicht in öffentlichen Verträgen geregelter Abrechnungsmodalitäten nicht repräsentativ (G-BA 2016, G-BA 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 2021). Jedoch kommt es bei einer Behandlung mit Blinatumomab nicht zu regelhaften Unterschieden. Ein Großteil der onkologisch behandelten Patienten ist auf die Herstellung von Zytostatika-haltigen parenteralen Lösungen angewiesen. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten werden die Kosten nicht weiter berücksichtigt.

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

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

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

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	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Bereitstellung einer Infusionspumpe	-
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-

ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ.

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. Patienten-Gruppe	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
Blinatumomab	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	1 Zyklus (Durchschnittliche Anzahl DSF: 17 ^a) 42.298,21 €	-	-	42.298,21 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-	-
a: vgl. Tabelle 3-J ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ.					

Wie in Tabelle 3-10 dargestellt, ergeben sich für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie gemäß Fachinformation GKV-relevante Jahrestherapiekosten in Höhe von 42.298,21 € 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.

Das Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL ist im Kindesalter eine sehr seltene Erkrankung, die im deutschen GKV-System jährlich ca. sieben bis 30 Patienten im Alter von 1 bis unter 18 Jahren betrifft (vgl. Abschnitt 3.2.4).

Aktuelle Versorgungssituation

Die ALL ist in allen Altersgruppen mit einem aggressiven Krankheitsverlauf und einer hohen Sterblichkeit innerhalb weniger Wochen bis Monate nach Diagnose assoziiert (ACS 2019, DGHO 2020, Yiallourous 2021). Im Kindesalter ist die ALL mit einem Anteil von etwa 80 % nicht nur die häufigste Leukämieform, sondern mit knapp 30 % aller Malignome auch die häufigste Krebserkrankung insgesamt (Bartram et al. 2012, Yiallourous 2021). Mittlerweile können etwa fast 90 % der an ALL neu erkrankten Kinder und Jugendlichen durch intensive Kombinationschemotherapien geheilt werden (Hunger und Mullighan 2015, Oskarsson et al. 2016, Locatelli et al. 2012).

Für pädiatrische Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Vorläufer ALL ist die Prognose allerdings trotz des medizinischen Fortschritts der vergangenen Jahre weiterhin schlecht (Bartram et al. 2012, Yiallourous 2021, Locatelli et al. 2012). Mit klassischen Kombinationschemotherapien, wie sie auch in der Erstlinientherapie angewendet werden, gelingt es bei Patienten mit einem frühen Rezidiv derzeit nur sehr selten, eine tiefe Remission vor einer potenziell kurativen alloHSZT zu erzielen. Dadurch ist wiederum das Rezidivrisiko nach der alloHSZT deutlich erhöht (Willasch et al. 2010, Shukla und Sulis 2021, Bader et al. 2009, Pulsipher et al. 2015). Zudem ist die Lebensqualität der Kinder aufgrund der hohen Toxizitäten einer Behandlung mit klassischen Chemotherapeutika und den damit verbundenen Langzeitkomplikationen deutlich beeinträchtigt. Gleichermaßen stellt der daraus resultierende wochenlange stationäre Aufenthalt eine extreme Belastung für die Kinder und deren Familien dar. Aufgrund der bisher fehlenden Therapieoptionen wird häufig empfohlen, diesen Kindern neuartige Therapeutika im Rahmen klinischer Studien zugänglich zu machen (NCCN 2020, Yiallourous 2021).

Blinatumomab deckt als Immuntherapie den therapeutischen Bedarf bei pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Vorläufer ALL, bei denen klassische Kombinationschemotherapien nicht effektiv sind, eine molekulare Remission vor der alloHSZT zu erreichen (vgl. Abschnitt 3.2).

Kontraindikationen

Laut 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 2021).

Beschreibung der stationären und ambulanten Versorgungsanteile

Laut der aktuellen Fachinformation (Amgen 2021) wird für den Behandlungsbeginn ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten drei Tage des Behandlungszyklus empfohlen. Die weitergehende Versorgung kann, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand des Patienten, ambulant fortgeführt werden.

Therapieabbrüche

Im Verlauf der klinischen Studie 20120215 kam es bei zwei von 54 Patienten (3,7 %) zum permanenten Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Amgen 2020). Aufgrund der geringen Fallzahlen lassen sich daher keine belastbaren Schlüsse für den Versorgungskontext ziehen.

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. Aufgrund der geringen Patientenzahlen und der Unsicherheiten sind Annahmen zum Versorgungsanteil nicht präzise zu treffen.

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 entnommen und daraus die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten berechnet (Amgen 2021). Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien des deutschsprachigen und europäischen Raums (GPOH 2016, Yiallourous 2021).

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. American Cancer Society (ACS) 2019. *What Is Childhood Leukemia?* Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/about/what-is-childhood-leukemia.html>, abgerufen am: 12.07.2021.
2. ALL-REZ BFM Register 2021. *Pädiatrische Patienten mit Ph-, CD19+ Hochrisiko B-Vorläufer ALL im ersten Rezidiv in Deutschland von 2015 bis 2020 nach Altersklasse.* Data on file.
3. Amgen 2020. *Clinical Study Report CSR - 20120215.* Data on file.
4. Amgen 2021. *Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2021.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.
5. Bader, P., Kreyenberg, H., Henze, G. H. R., et al. 2009. *Prognostic Value of Minimal Residual Disease Quantification Before Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group.* Journal of Clinical Oncology, 27, S. 377-384.
6. Bartram, C. R., Schrauder, A., Kohler, R., et al. 2012. *Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment.* Dtsch Arztebl Int, 109, S. 652-8.
7. Statistisches Bundesamt 2017. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht.* Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:26323903D>, abgerufen am: 12.07.2021.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2020. *Akute lymphatische Leukämie - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2020.* Verfügbar unter:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 12.07.2021.

9. Dubois, D. & Dubois, E. F. 1916. *Clinical Calorimetry Tenth Paper // CLINICAL CALORIMETRY. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.* JAMA Internal Medicine 17 // XVII (6_2), S. 863-71.
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, abgerufen am: 12.07.2021.
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, abgerufen am: 12.07.2021.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *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 (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5932/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-397_TrG.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. November 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.06.2021 B3 in Kraft getreten am 3. Juni 2021.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerFO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
14. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV), 2021. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen Stand 15. Februar 2021.* Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.

15. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2016. *Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter - S1 Leitlinie AWMF*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04-abgelaufen.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
16. Hunger, S. P. & Mullighan, C. G. 2015. *Acute Lymphoblastic Leukemia in Children*. N Engl J Med, 373, S. 1541-52.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. *Blinatumomab (akute lymphatische Leukämie: pädiatrische Patientinnen und Patienten): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2999/2019-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=180500>, abgerufen am: 12.07.2021.
19. Lauer-Fischer 2021. *LAUER-TAXE®: BLINCYTO® - Preis-Info Stand 01.07.2021*. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 12.07.2021.
20. Locatelli, F., Schrappe, M., Bernardo, M. E., et al. 2012. *How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 120, S. 2807-16.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020. *Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2021 - October 22, 2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.
22. Oskarsson, T., Soderhall, S., Arvidson, J., et al. 2016. *Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome*. Haematologica, 101, S. 68-76.
23. Pulsipher, M. A., Carlson, C., Langholz, B., et al. 2015. *IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant defines very low- and very high-risk ALL patients*. Blood, 125, S. 3501-3508.
24. Shukla, N. & Sulis, M. L. 2021. *Blinatumomab for Treatment of Children With High-risk Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia*. JAMA, 325, S. 830-832.
25. Willasch, A., Klingebiel, T. E., Kreyenberg, H., et al. 2010. *Prognostic Value of Minimal Residual Disease Monitoring in the Context of Allogeneic Stem Cell*

Transplantation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. European Journal of Clinical & Medical Oncology (EJCMO), 2, S. 101-07.

26. Yiallourous, M., 2021. *Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Kurzinformation.* Verfügbar unter:
https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoall120060414/pohpatinfoallkurz/index_ger.html, abgerufen am: 14.07.2021.

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 2021c).

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

Pädiatrische Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL können 1 Zyklus der BLINCYTO®-Therapie nach Induktions- und 2 Blöcken Konsolidierungstherapie erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage (4 Wochen).

Angaben zur empfohlenen täglichen Dosis nach Patientengewicht für pädiatrische Patienten finden sich in folgender Tabelle.

Tabelle 3-M: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO® bei pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Vorläufer-ALL nach Induktionstherapie

Ein Konsolidierungszyklus	Patientengewicht 45 kg oder mehr (Festdosis)	Patientengewicht weniger als 45 kg (KOF-basierte Dosis)
Tage 1-28	28 µg/Tag	15 µg/m ² /Tag (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche.		

Dosisanpassungen

Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO®-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (Amgen 2021b): 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®-Behandlung dauerhaft abzusetzen, außer wenn in der untenstehenden Tabelle 3-N anderweitig beschrieben.

Tabelle 3-N: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten

Toxizität	Grad ^a	Maßnahme für Patienten mit 45 kg oder mehr	Maßnahme für Patienten mit weniger als 45 kg
Zytokin-freisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom	Grad 3	BLINCYTO® bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO® mit 9 µg/Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach sieben Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	BLINCYTO® bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO® mit 5 µg/m ² /Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach sieben Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen.
	Grad 4	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.
Neurologische Toxizität	Krampfanfälle	BLINCYTO® dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.	BLINCYTO® dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.

Toxizität	Grad ^a	Maßnahme für Patienten mit 45 kg oder mehr	Maßnahme für Patienten mit weniger als 45 kg
	Grad 3	BLINCYTO [®] für mindestens drei Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO [®] mit 9 µg/Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach sieben Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen. Zur Wiederaufnahme mit einer Dosis von 24 mg Dexamethason vorbehandeln. Danach Dexamethason schrittweise über vier Tage reduzieren. Falls die Toxizität bei 9 µg/Tag auftrat oder falls die Toxizität länger als sieben Tage bis zur Erholung benötigt, BLINCYTO [®] dauerhaft absetzen.	BLINCYTO [®] für mindestens drei Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO [®] mit 5 µg/m ² /Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach sieben Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen. Wenn die Toxizität bei 5 µg/m ² /Tag auftrat oder wenn es mehr als sieben Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO [®] dauerhaft absetzen.
	Grad 4	BLINCYTO [®] dauerhaft absetzen.	BLINCYTO [®] dauerhaft absetzen.
Erhöhte Leberenzyme	Grad 3	Falls klinisch relevant, BLINCYTO [®] unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO [®] mit 9 µg/Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach sieben Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	Falls klinisch relevant, BLINCYTO [®] unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO [®] mit 5 µg/m ² /Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach sieben Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO [®] erwägen.	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO [®] erwägen.
Andere (wie vom behandelnden Arzt beurteilt) klinisch relevante unerwünschte Wirkungen	Grad 3	BLINCYTO [®] unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO [®] mit 9 µg/Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach sieben Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	BLINCYTO [®] unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO [®] mit 5 µg/m ² /Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach sieben Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO [®] erwägen.	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO [®] erwägen.
a: Gemäß der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Grad 3 ist schwer und Grad 4 ist lebensbedrohlich.			

Stationärer Aufenthalt

Für pädiatrische Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt mindestens für die ersten 3 Tage des Zyklus empfohlen.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten Erkrankungen des ZNS (Amgen 2021b) wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 14 Tage des Zyklus empfohlen.

Art der Anwendung

BLINCYTO[®] wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert. Die Pumpe sollte programmierbar, verriegelbar, elastomerfrei und mit einem Alarm ausgestattet sein.

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

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

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 nachfolgenden Komplikationen führen. Wenn BLINCYTO[®] über einen mehr lumigen Venenkatheter angewendet wird, sollte BLINCYTO[®] über ein eigens dafür bestimmtes Lumen infundiert werden.

Die Wahl der Infusionsdauer sollte durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Wechsel der Infusionsbeutel und des Körpergewichts des Patienten 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

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 2021b)). 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 2021b)). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO® wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO® bei Kindern im Alter von unter einem Jahr wurden bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von unter sieben Monaten vor. Derzeit verfügbare Daten bei Kindern sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

Prämedikation und weitere Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung

Bei pädiatrischen Patienten sollte Dexamethason 10 mg/m² (20 mg dürfen nicht überschritten werden) oral oder intravenös sechs bis zwölf Stunden vor dem Beginn der BLINCYTO®-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden. Anschließend sollte Dexamethason 5 mg/m² oral oder intravenös innerhalb von 30 Minuten vor Beginn der BLINCYTO®-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden.

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

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

Vorbehandlung von Patienten mit hoher Tumorlast

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).

Sekundärprophylaxe / Kontrazeption

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

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

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

Überwachungsmaßnahmen

Neurologische Ereignisse

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

Infektionen

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

Infusionsreaktionen

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

Zytokinfreisetzungssyndrom

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®-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®, 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 (CSF) in Betracht zu ziehen.

CD19-negatives Rezidiv

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Beurteilung der CD19-Expression zum Zeitpunkt der Knochenmarkuntersuchung gewidmet werden.

Linienwechsel von einer ALL zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML)

Alle Rezidivpatienten sollten auf das Vorliegen einer AML überwacht werden.

Impfungen

Die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird für mindestens zwei Wochen vor dem Beginn der BLINCYTO®-Behandlung, während der Behandlung und bis zur Erholung der B-Lymphozyten auf normale Werte nach dem letzten Behandlungszyklus nicht empfohlen.

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 die 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 2021c).

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 2021c).

Neben den üblichen Maßnahmen, wie Einreichung einer aktualisierten Version des Risk-Management-Plans (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 Aspekten 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

/ Betreuungspersonen, die erwartungsgemäß BLINCYTO® verschreiben, abgeben und anwenden, mit Schulungsmaterialien für Ärzte, Apotheker, medizinisches Fachpersonal, Patienten / Betreuungspersonen sowie Patientenkarte 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) (Amgen 2021a) und werden zusammenfassend im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht.

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

Tabelle 3-O: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Neurologische Ereignisse	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 	Schulungsmaterial für Ärzte, medizinisches Fachpersonal, Apotheker und Patienten

	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.7, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO® beachten? • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	(einschließlich Pflegepersonen), Patientenausweis
Opportunistische Infektionen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Zytokinfreisetzungssyndrom	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen • Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften • Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? 	Keine
Medikationsfehler	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.9, Überdosierung • Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung 	Schulungsmaterial für Ärzte, medizinisches Fachpersonal, Apotheker und Patienten (einschließlich Pflegepersonen), Patientenausweis
Wichtige potenzielle Risiken		
Toxizitäten im Zusammenhang mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine

bei Kindern		
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten, die sich kürzlich einer HSZT unterzogen haben	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Antitumor-Therapien (einschließlich Bestrahlung)	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Immuntherapien	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
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: Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (Amgen 2021a)		

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

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

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheitsbedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts
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	Beurteilung des ereignisfreien Überlebens (EFS) im Blinatumomab-Arm versus EFS in dem Arm, der die Standard-Konsolidierungstherapie erhält	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Laufend	Abschließender klinischer Studienbericht erwartet: Juli 2024
Studie 20150136: Beobachtungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit und zum Gebrauch von Blinatumomab sowie zur therapeutischen Praxis Kategorie 1	Primäres Ziel: Beschreibung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab in der routinemäßigen klinischen Praxis in EU-Ländern Beurteilung der Häufigkeit und der Arten von Medikationsfehlern mit Blinatumomab, die in Patientenakten identifiziert werden Sekundäre Ziele: Beurteilung der Inzidenz aller unerwünschter Ereignisse Beurteilung der Inzidenz von speziellen unerwünschten Ereignissen und allen unerwünschten Ereignissen aus dieser Studie in Patienten-Subgruppen, die durch demografische und klinische Faktoren	Neurologische Ereignisse, Opportunistische Infektionen, Zytokinfreisetzungssyndrom, Medikationsfehler, Anwendung bei Patienten, die sich kürzlich einer HSZT unterzogen haben, Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Antitumor-Therapien (einschließlich Bestrahlung), Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Immuntherapien,	Laufend	Protokoll: Q3 2016 Der aktuellste Stand in Bezug auf den Einschluss wird in jedem PSUR/PBRER vorgelegt Jährliche Zwischenberichte werden zusammen mit dem entsprechenden PSUR/PBRER vorgelegt (beginnend mit PSUR/PBRER Nr. 3) Abschließender klinischer Studien-

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

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheitsbedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts
	definiert sind Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte generell und in Patienten-Subgruppen, die durch demografische und klinische Faktoren definiert sind Beschreibung des Gebrauchs von Blinatumomab und Inanspruchnahme ausgewählter Ressourcen im Gesundheitswesen in der routinemäßigen klinischen Praxis	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität		bericht erwartet: Q1 2024
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: - Beschreibung von Tag 100 und Mortalität - Abschätzung der Inzidenz von Graft versus Host Disease (GVHD) (akut und chronisch) - Beschreibung des ereignisfreien Überlebens (EFS)	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Geplant	Finales Protokoll: Q1 2020 Interim-Studienbericht: Q2 2025 Abschließender klinischer Studienbericht: Q1 2030
Studie 20180130: Langzeit follow-up zur Toxizität bzgl. Entwicklung, HSZT und sekundärer Malignität bei pädiatrischen Hochrisikopatienten in der Studie 20120215 Kategorie 1	Primäre Ziele: Schätzung der Inzidenz von neuro-psychomotorischen Entwicklungsstörungen, Störungen des endokrinen Systems, neurologischen Störungen, und Störungen des Immunsystems (einschließlich auto-immun Erkrankungen und Impfversagen)	- HSZT-bedingte Toxizität bei Kindern - Langzeit-Sicherheit und -Effektivität - Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems, und des Immunsystems - Nachfolgendes Rezidiv	Geplant	Finales Protokoll: Q1 2020 Interim-Analysen: Alle zwei Jahre nach Start der Datenerhebung Abschließender klinischer Studienbericht: Q4 2038

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

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheitsbedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts
		der Leukämie bei Kindern, einschließlich im ZNS - Langzeit-Toxizität bei Kindern - Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern - Langzeit Sicherheit und Effektivität		
ALL: Akute lymphatische Leukämie; BiTE®: Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt; EFS: Ereignisfreies Überleben; EU: Europäische Union; GHVD: Graft versus Host Disease; HSZT: Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; PBRER: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report; PSUR: Periodic Safety Update Report; Q: Quartal; ZNS: Zentrales Nervensystem. Quelle: (Amgen 2021a)				

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 (Amgen 2021a, Amgen 2021b).

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 2021a. *European Union Risk Management Plan. BLINCYTO®(Blinatumomab)*. Data on file.
2. Amgen 2021b. *Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.
3. Amgen 2021c. *Produktinformation BLINCYTO®. Anhang I bis III*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 14.07.2021.

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)
Fachinformation BLINCYTO® Stand Juni 2021			
1	Infusion (EBM-Ziffer 02101)	„Pädiatrische Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Vorläufer-ALL können 1 Zyklus der BLINCYTO®-Therapie nach Induktions- und 2 Blöcken Konsolidierungstherapie erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage (vier Wochen).“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	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)
		„Die BLINCYTO®-Infusionsbeutel sollten für eine Infusion über 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden oder 96 Stunden vorbereitet werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	
2	Behandlung / Überwachung	<p>„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)</p> <p>„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.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)</p>	Ja
3	Prämedikation mit Dexamethason oder Prednison	<p>„Bei pädiatrischen Patienten sollte Dexamethason 10 mg/m² (20 mg dürfen nicht überschritten werden) oral oder intravenös sechs bis zwölf Stunden vor dem Beginn der BLINCYTO®-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden. Anschließend sollte Dexamethason 5 mg/m² oral oder intravenös innerhalb von 30 Minuten vor Beginn der BLINCYTO®-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden.</p> <p>Patienten mit ≥ 50 % leukämischer Blasten im Knochenmark oder > 15.000/Mikroliter leukämischer Blasten im peripheren Blut sollten</p>	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)
		mit Dexamethason behandelt werden (24 mg/Tag dürfen nicht überschritten werden).“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	
4	Begleitbehandlung mit Antipyretika	„Die Anwendung von Antipyretika (z.B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Nein
5	ZNS-Prophylaxe	„Es wird eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der BLINCYTO®-Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Nein
6	Diagnose und Management neurologischer Ereignisse	„Es wird empfohlen, dass Patienten vor Beginn einer BLINCYTO®-Therapie neurologisch untersucht sowie klinisch auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse überwacht werden (z.B. Schreibtest). Das Management dieser Anzeichen und Symptome bis zu ihrem Verschwinden kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO® (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich machen. Im Falle eines Krampfanfalls wird eine Sekundärprophylaxe mit geeigneten Antikonvulsiva, z.B. Levetiracetam, empfohlen.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Nein
7	Diagnose und Management von Infektionen	„Patienten, die BLINCYTO® erhalten, sollten bezüglich Anzeichen und Symptomen von Infektionen klinisch überwacht und	Nein

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)
		angemessen behandelt werden. Das Management von Infektionen kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Absetzen von BLINCYTO® erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	
8	Diagnose des Zytokinfreisetzungssyndroms	„Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die Anzeichen und Symptome von Zytokinfreisetzungssyndrom sein konnten, schlossen Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie, erhöhtes Gesamtbilirubin und Übelkeit ein. Diese Ereignisse führten selten zum Absetzen von BLINCYTO®. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines Zytokinfreisetzungssyndrom betrug zwei Tage. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse überwacht werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Nein
9	Überwachung auf und Behandlung von Infusionsreaktionen	„Patienten sollten insbesondere während der Initiierung des ersten und zweiten Behandlungszyklus engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Die Anwendung von Antipyretika (z.B. Paracetamol) wird zur Senkung von Fieber innerhalb der ersten 48 Stunden jedes Zyklus empfohlen. Es ist wichtig, die Behandlung mit BLINCYTO® entsprechend der in Abschnitt 4.2 empfohlenen Anfangsdosis zu beginnen (Zyklus eine, Tage eins bis sieben), um das Risiko für ein	Nein

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)
		Zytokinfreisetzungs-Syndrom zu minimieren.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	
10	Diagnose und Management des TLS	„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 TLS während der Behandlung mit BLINCYTO [®] , insbesondere bei Patienten mit einer ausgeprägteren Leukozytose oder einer hohen Tumorlast, ergriffen werden. 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.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
11	Diagnose einer Neutropenie oder febrilen Neutropenie	„Laborparameter (einschließlich, aber nicht limitiert auf Anzahl der weißen Blutkörperchen und absolute Neutrophilenzahl) sollten routinemäßig während der BLINCYTO [®] -Infusion, insbesondere innerhalb der ersten neun Tage des ersten Zyklus, überwacht und entsprechend behandelt werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
12	Überwachung und Management von Lebertransaminasen	„Die Überwachung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gammaglutamyl-Transferase (GGT) und Gesamtbilirubin im Blut sollte vor dem Start und während der	Nein

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)
		Behandlung mit BLINCYTO [®] , insbesondere während der ersten 48 Stunden der ersten zwei Zyklen, durchgeführt werden. Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO [®] erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	
13	Diagnose und Management einer 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. Das Management einer Pankreatitis kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO [®] erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
14	Diagnose und Management einer Leukenzephalopathie (einschließlich PML)	„Aufgrund der Möglichkeit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome hin überwacht werden. Im Falle verdächtiger Ereignisse sind die Beratung durch einen Neurologen, ein MRT des Gehirns und die Untersuchung von Liquor (CSF) in Betracht zu ziehen, siehe Abschnitt 4.8.“ (Seite 4, Abschnitt	Nein

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)
		4.4)	
15	Überwachung auf Vorliegen einer AML	„Alle Rezidivpatienten sollten auf das Vorliegen einer AML überwacht werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
16	Beurteilung der CD19-Expression	„Besondere Aufmerksamkeit sollte der Beurteilung der CD19-Expression zum Zeitpunkt der Knochenmarkuntersuchung gewidmet werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; ALT: Alanin-Aminotransferase; AML: Akute myeloische Leukämie; AST: Aspartat-Aminotransferase; CSF: Zerebrospinalflüssigkeit (Cerebrospinal Fluid); EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GGT: Gammaglutamyl-Transferase; MRT: Magnetresonanztomographie; PML: Progressive Multifokale Leukenzephalopathie; TLS: Tumorlyse-Syndrom; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von BLINCYTO® ist Juni 2021 (Amgen 2021).

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.

Als Quelle wurde die EBM-Version von 2021/Q3 herangezogen (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 Patientenpopulationen.

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 2021. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2021. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf, abgerufen am: 12.07.2021.