

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Blinatumomab (BLINCYTO®)*

Amgen GmbH

## **Modul 3 A**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	26
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	32
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	35
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	43
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	44
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	46
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	47
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	48
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	48
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	54
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	55
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	56
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	67
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	67

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	23
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	25
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	33
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	36
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	41
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	42
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	43
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	44
Tabelle 3-A: Subtypen der ALL und häufige genetische Veränderungen (Translokationen) .	13
Tabelle 3-B: Klinisches Bild der ALL bei Erwachsenen.....	15
Tabelle 3-C: Risikofaktoren der B-Vorläufer ALL des Erwachsenen.....	17
Tabelle 3-D: Therapieschema der ALL .....	18
Tabelle 3-E: Inzidenz der Ph <sup>-</sup> B-Vorläufer ALL Erwachsener in Deutschland.....	22
Tabelle 3-F: Inzidenz der Ph <sup>-</sup> B-Vorläufer ALL Erwachsener in Deutschland (GKV-Patienten) .....	24
Tabelle 3-G: Anzahl der Patienten je Zyklus und durchschnittliche Zyklenanzahl.....	34
Tabelle 3-H: Blinatumomab-Verbrauch pro Zyklus (ambulant und stationär).....	37
Tabelle 3-I: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.....	39
Tabelle 3-J: Berechnung der maximal möglichen ambulanten Kosten pro Zyklus .....	40
Tabelle 3-K: Empfohlene Dosierung (für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg): .....	49
Tabelle 3-L: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten.....	50

Tabelle 3-M: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung..... 57

Tabelle 3-N: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien /  
Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans ..... 63

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Entstehung der ALL-Subtypen aus lymphatischen Vorläuferzellen .....	12
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Entstehung des Philadelphia-Chromosoms durch Translokation der Chromosomen 9 und 22 .....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	Apothekenabgabepreis
ABL	Abelson
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Counts)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmer
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCR	Breakpoint Cluster Region
BiTE <sup>®</sup>	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager)
CD	Unterscheidungsgruppen (Cluster of Differentiation)
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with Partial Hematological Recovery)
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GGT	Gammaglutamyl-Transferase
GvL	Graft-versus-Leukemia
HSZT	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases / International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IU	International Unit

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PAS	Primäres Analyse-Set (primary analysis set)
Ph	Philadelphia-Chromosom
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RMP	Risk-Management-Plan
r/r	rezidivierender oder refraktärer
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
TK	Tyrosinkinase
TLS	Tumorlyse-Syndrom
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem (Central Nervous System)

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

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

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

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

## **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das*

*vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die ALL (ICD-10 Kode C91.0) ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, die durch die Proliferation und Akkumulation maligner, entarteter und unreifer Zellen der Hämatopoese, sogenannter Blasten, im Knochenmark und Blut charakterisiert ist. Diese leukämischen Blasten verdrängen das normale blutbildende Knochenmark, wodurch es zu Zytopenien der Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten mit entsprechenden Folgeerkrankungen (Anämie, Blutungs- und Infektionsneigung) kommt. Die ALL ist von einem rapiden Krankheitsverlauf und einer hohen Sterblichkeit geprägt (Bassan et al. 2009; DGHO 2012; NCCN 2015).

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

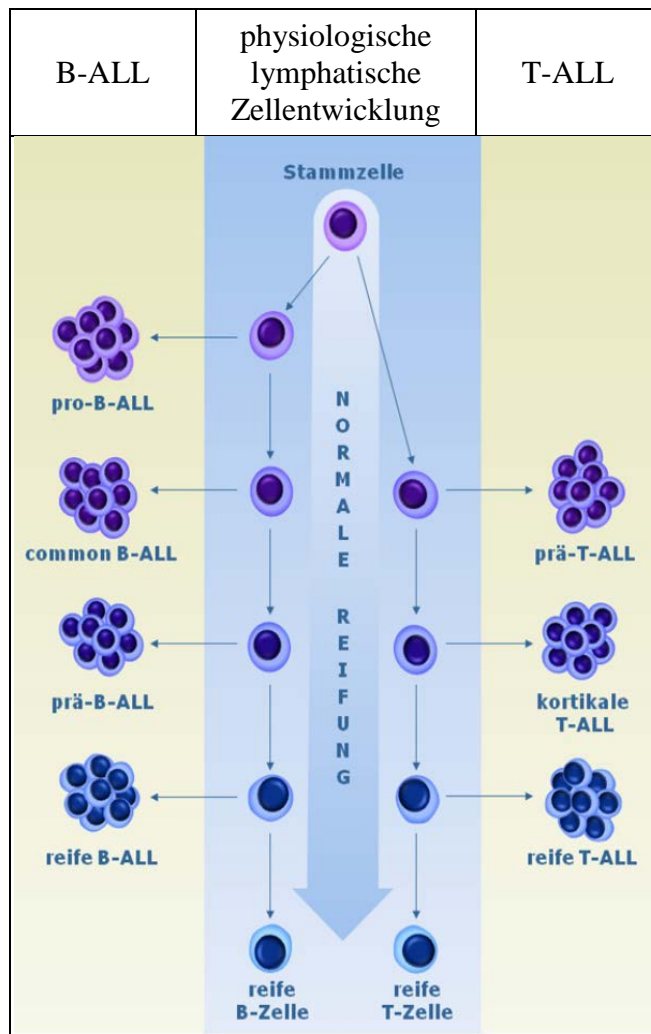


Abbildung 3-1: Entstehung der ALL-Subtypen aus lymphatischen Vorläuferzellen

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

Quelle: (GMALL 2015), adaptiert

Die in Deutschland für die klinische Praxis gebräuchliche Klassifikation der ALL ist die an immunologischen Subtypen orientierte Klassifikation nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Tabelle 3-A). Sie unterscheidet die ALL-Typen (B-Zell, T-Zell) und -Subtypen basierend auf den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, von denen die entarteten Zellen abstammen. Diese Abstammung wird als Immunphänotyp durch die durchflusszytometrische Bestimmung charakteristischer Zelloberflächenmarker nachgewiesen. Die B-Linien-ALL wird unterteilt in B-Vorläufer ALL und reife B-ALL. Die B-Vorläufer ALL umfasst die Subtypen pro-B-ALL, common B-ALL und prä-B-ALL (Abbildung 3-1 und Tabelle 3-A) (DGHO 2012; GMALL 2015). Die B-Vorläufer ALL stellt die häufigste Form der ALL dar (Tabelle 3-A).

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

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

Ph: Philadelphia-Chromosom, GMALL: German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia  
Quelle: (DGHO 2012; GMALL 2015), adaptiert

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

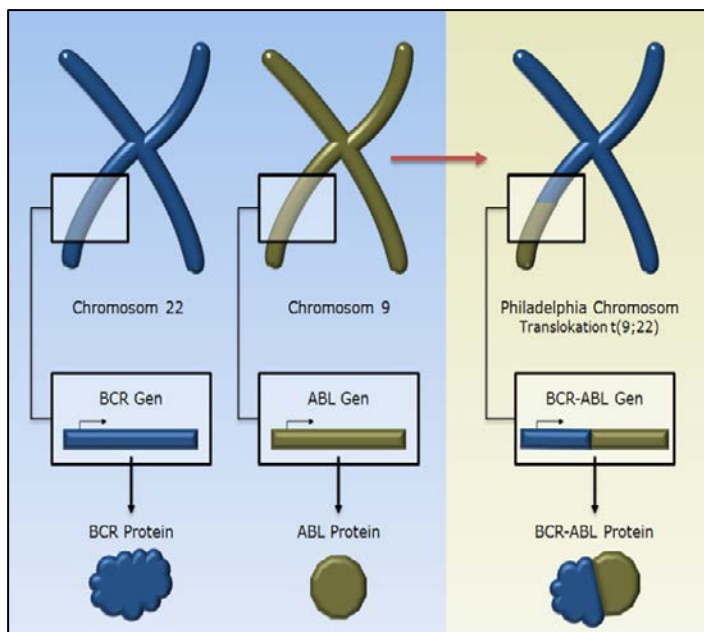


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Entstehung des Philadelphia-Chromosoms durch Translokation der Chromosomen 9 und 22

Quelle: (GMALL 2015)

Träger dieses Chromosoms werden als Philadelphia-Chromosom positiv ( $\text{Ph}^+$ ) bezeichnet. Eine  $\text{Ph}^+$  ALL gilt als ungünstiger Prognosefaktor bei der ALL; die von dieser zytogenetischen bzw. molekularen Aberration betroffenen Patienten unterliegen daher einem hohen Risiko (DGHO 2012). Durch den Einsatz von Tyrosinkinase-(TK-)Inhibitoren wie Imatinib hat sich die Prognose dieser Subgruppe deutlich verbessert (Ottmann und Pfeifer 2009). Mit einer Inzidenz von 30 bis 40 % innerhalb der B-Vorläufer ALL ist das Auftreten des Philadelphia-Chromosoms die häufigste wiederkehrende Aberration bei der ALL (DGHO 2012). Die hier betrachtete Zielpopulation, bei der es sich um Philadelphia-Chromosom negative ( $\text{Ph}^-$ ) Patienten handelt, stellt mit 60 bis 70 % die deutlich größere Patientengruppe innerhalb der B-Vorläufer ALL dar.  $\text{Ph}^-$  Patienten profitieren von den therapeutischen Fortschritten durch den Einsatz von TK-Inhibitoren nicht (DGHO 2012; Fielding et al. 2014; NCCN 2015; Ottmann und Pfeifer 2009).

Die WHO klassifiziert die B-ALL darüber hinaus nach zyto- und molekulargenetischen Gruppen (Campo et al. 2011; Turner et al. 2010; Vardiman et al. 2009). Da diese Klassifikation für die Risikostratifikation und Therapieentscheidung in Deutschland in der Praxis nicht relevant ist, wird diese hier nicht weiter thematisiert (DGHO 2012).

### ***Ätiologie und Pathogenese der ALL***

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

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

Das klinische Bild der ALL ist zum einen von den Auswirkungen der Panzytopenie, zum anderen durch den Befall von Organen mit lymphatischen Blasten bestimmt (vgl. Tabelle 3-B). Dabei sind Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie häufiger für die initiale Symptomatik (Belastungsdyspnoe, Fatigue, Infektionen, Blutungen) verantwortlich als die

durch direkte Leukämiezellinfiltration verursachten Veränderungen (z.B. Gingivahyperplasie, Hepato- / Splenomegalie, variable neurologische Symptomatik bei Meningeosis leucaemica). Aufgrund der explosionsartigen Vermehrung der Blasten entwickeln sich die Krankheitssymptome häufig binnen Tagen und gehen mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einher (DGHO 2012; Larson und Anastasi 2008).

Tabelle 3-B: Klinisches Bild der ALL bei Erwachsenen

<b>Befall</b>	<b>Primäre Auswirkung</b>	<b>Symptome / Effekte auf den Patienten</b>
Hämatologische Insuffizienz aufgrund eines Befalls des Knochenmarks	Anämie	Blasse Haut und Schleimhäute, Tachykardie, Dyspnoe, Schwindel, Leistungsminderung
	Granulozytopenie	bei Hypo- oder Hyperleukozytose oder normal hohen Gesamtleukozytenzahlen im Blutbild: Fieber, Infektneigung / Infektionen
	Thrombozytopenie	Blutungsneigung, Hämatomneigung, Petechien, Blutungen
Sekundäre lymphatische Organe	Lymphomegalie	Schwellungen, dadurch mögliche Beeinträchtigung anderer Organe
	Splenomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominelle Schmerzen
	Mediastinaltumor	Atembeschwerden
Leber	Hepatomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominelle Schmerzen
Periphere Zirkulation	Leukozytose	-
Knochen und Gelenkbefall		Knochen- und Gelenkschmerzen
ZNS	Neurologische Störungen	Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krämpfe, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühl, Beeinträchtigung des Sehvermögens
Quelle: (DGHO 2012; Larson und Anastasi 2008)		

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

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

Die Nachweisgrenze leukämischer Blasten bei der mikroskopischen Untersuchung von Knochenmarkausstrichen liegt bei 1 % bis 5 %, d.h. bei einer Leukämiezelle unter 20 bis 100 normalen Zellen in Knochenmarkaspiraten (DGHO 2012).

Als Therapieansprechen gilt eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter 5 % im Knochenmark, ohne Nachweis von Blasten im peripheren Blut und ohne Nachweis einer extramedullären Erkrankung. Dies ist als komplette Remission (CR) definiert, sofern damit die Normalisierung des peripheren Blutbildes einhergeht (Thrombozyten > 100.000/µl,



absolute Neutrophilenzahl (ANC) > 1.000/ $\mu$ l) (Bassan et al. 2009; DGHO 2012; NCCN 2015); wenn dabei nur eine partielle hämatologische Erholung eintritt (Thrombozyten > 50.000/ $\mu$ l, absolute Neutrophilenzahl > 500/ $\mu$ l), spricht man von einer kompletten Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh) (Amgen 2014b).

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

In Deutschland gehört die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge zum Versorgungsstandard (DGHO 2012). Die Überprüfung des MRD-Status erfolgt in Deutschland ausschließlich in Referenzlaboren nach Verfahren der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) und ist im Rahmen des Therapiealgorithmus zu bestimmten Zeitpunkten vorgesehen.

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

### ***Risikostratifikation, Besonderheiten und Prognose***

Die B-Vorläufer ALL ist eine schwere maligne Erkrankung mit sehr hoher Mortalität. Im Zuge der Weiterentwicklung der ALL-Behandlungsprotokolle wurden Risikofaktoren identifiziert (vgl. Tabelle 3-C), die einen hohen prädiktiven Wert für den Behandlungserfolg bzw. Misserfolg haben und daher essentiell für die Therapieentscheidung sind (Appelbaum et al. 2007; Bassan und Hoelzer 2011; Kantarjian et al. 2010a; Kantarjian et al. 2010b). Wenn bei erwachsenen Patienten mit B-Vorläufer ALL mindestens ein Risikofaktor gemäß der Definition ungünstiger Prognosefaktoren vorliegt, werden sie als Hochrisiko-Patienten behandelt; ansonsten werden sie als Standardrisiko-Patienten eingestuft und entsprechend behandelt (DGHO 2012).

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

Kategorie	Risikofaktor
Alter	> 35 Jahre
Subtyp	Pro-B
Hohe Leukozytenzahl	> 30.000/ $\mu$ l
Späte komplette Remission (CR)	> 3 Wochen nach Therapiebeginn
Zytogenetische / molekulare Aberrationen	t(9;22) t(4;11) Komplex aberranter Karyotyp
Minimale Resterkrankung (MRD)	Hohes MRD-Niveau nach Frühkonsolidierung MRD-Anstieg unter Therapie
CR: Komplette Remission; MRD: Minimale Resterkrankung Quelle: (Bassan et al. 2009; Bassan und Hoelzer 2011; DGHO 2012), adaptiert	

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

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

Die Bedeutung einer MRD-Negativität wird auch durch eine Phase II-Studie mit Blinatumomab (BLAST-Studie) unterstrichen. In diese Studie konnten erwachsene Patienten mit B-Vorläufer ALL eingeschlossen werden, die nach Behandlung mit mindestens drei intensiven Chemotherapie-Blöcken (z.B. Induktion I und II und Konsolidierung I) zwar eine komplette Remission erzielt hatten, jedoch noch MRD-positiv (MRD-Status  $\geq 10^{-3}$ ) waren. Nach einem Zyklus Blinatumomab erreichten 88 von insgesamt 116 Patienten (78 %) eine MRD-Negativität. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten betrug 40,4 Monate, im Vergleich zu nur 12,0 Monate bei den 24 Patienten, die kein MRD-Ansprechen erzielten (Gökbuget et al. 2014; Gökbuget et al. 2015). Bei Erwachsenen können etwa 80 % der neu an ALL erkrankten Patienten in Remission gebracht werden; die Rate für das krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren liegt bei ca. 30 bis 40 % (Bassan und Hoelzer 2011; Fielding 2008). Kommt es allerdings zum Rezidiv oder Primärversagen der Therapie, haben die betroffenen Patienten, deren Vortherapie versagt hat, eine sehr schlechte Prognose. Patienten mit rezidivierter ALL haben unabhängig vom ALL-Subtyp bei herkömmlicher Therapie eine Drei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 22 % bei frühem Rezidiv (Gökbuget et al. 2012b).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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

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

Tabelle 3-D: Therapieschema der ALL

Induktionstherapie	Postremissionstherapien	
	Konsolidierungstherapie	Erhaltungstherapie <sup>1</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vincristin und Dexamethason mit Anthrazyklin-Derivat (Dauno- / Doxorubicin)</li> <li>Mit Zugabe von:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin und Methotrexat</li> </ul> </li> <li>Hyper-CVAD: Hyper-fraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubin und Dexamethason</li> <li>Abwechselnd mit:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Hochdosis-Methotrexat, Cytarabin und ggf. Rituximab (für CD20-positive Erkrankung)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Methotrexat</li> <li>Hochdosis-Cytarabin</li> <li>Asparaginase</li> <li>Reinduktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Methotrexat</li> <li>Vincristin / Prednison</li> <li>6-Mercaptopurin</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Allogene HSZT</li> </ul>		
<p>HSZT: Transplantation hämatopoetischer Stammzellen</p> <p>1: Für Patienten, die keine HSZT erhalten haben bzw. keine Verlaufsbeobachtung des MRD-Status durchgeführt wurde. Die Erhaltungstherapie wird für ca. 2 bis 3 Jahre durchgeführt.</p> <p>Aufgrund der hohen Varianz der möglichen Therapieregime sind die aufgeführten Therapien für die Behandlung der ALL nicht vollumfänglich aufgeführt.</p> <p>Quelle: (Bassan und Hoelzer 2011; DGHO 2012; NCCN 2015), adaptiert</p>		

Die Therapie ist dabei abhängig vom Risikoprofil (Hochrisiko oder Standardrisiko) des Patienten. Ziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR). Eine CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Erkrankung (Bassan et al. 2009; DGHO 2012); wird diese nicht erreicht, besteht eine sehr schlechte Prognose (Gökbuget et al. 2012b; Raff et al. 2007). Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der CR. Während der Konsolidierungstherapie werden verschiedene Chemotherapeutika im Wechsel über mehrere Therapiezyklen angewendet. Im Rahmen der sich daran anschließenden Erhaltungstherapie werden weitere Chemotherapeutika über einen Zeitraum von zwei bis drei Jahren verabreicht (Bassan und Hoelzer 2011; DGHO 2012; NCCN 2015). Ebenfalls unter dem Begriff der Konsolidierungstherapie wird auch die – bei Verfügbarkeit eines Knochenmark-Fremdspenders – alternativ zur oben beschriebenen Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie durchgeführte allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) subsummiert. Diese wird insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risikostatus oder minimaler Resterkrankung nach Konsolidierung I sowie bei rezidivierten oder refraktären Patienten eingesetzt. Voraussetzungen einer alloHSZT sind ein geeignetes biologisches Alter, die Verfügbarkeit eines Knochenmarkspenders sowie das Erreichen einer kompletten Remission, d.h. der Vernichtung eines Großteils der Leukämiezellen, durch die vorherige Chemotherapie.

Bei frührezidivierten und refraktären Patienten haben die zuvor verabreichten Therapien komplett versagt. Bisher konnten diese Patienten eine Remission nur mit hochtoxischen Chemotherapie-Regimen oder im Rahmen von klinischen Studien erzielen. Auch bei älteren Patienten oder bei Patienten mit signifikanten Begleiterkrankungen kommt in der Rezidivsituation, nachdem diese Patienten bereits zuvor zahlreiche Chemotherapeutika erhalten haben, häufig nur eine altersadaptierte bzw. mäßig intensive Chemotherapie in Frage, was den Therapieerfolg und damit das Überleben weiter reduziert (Gökbuget 2011a, 2013). Das therapeutische Hauptziel bei rezidivierten oder refraktären Patienten ist das Erreichen einer kompletten, möglichst auch molekularen Remission (CR mit MRD-Negativität) sowie nach Möglichkeit eine anschließende alloHSZT. Derzeit gibt es kein einheitliches Therapieregime für r/r Patienten (DGHO 2012). Alle bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten erzielen nur geringe CR-Raten und damit in der Regel ein sehr kurzes Überleben (Forman und Rowe 2013; O'Brien et al. 2008). Die Therapie der Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL wird u.a. durch die Vortherapie, die Dauer der ersten Remission, Risikofaktoren (u.a. MRD-Status, siehe Tabelle 3-D) und die Spenderverfügbarkeit beeinflusst. Bei Frührezidiven sollte ein Subgruppen-adaptiertes Vorgehen unter Einschluss von Studien mit neuen Substanzen verfolgt werden, bei Spätrezidiven als erste Therapieoption eine Wiederholung der initial wirksamen Induktionstherapie. Bei Patienten mit einem molekularen Rezidiv ist ebenfalls eine Salvagetherapie und eine Stammzelltransplantation indiziert (Bassan und Hoelzer 2011; DGHO 2012; NCCN 2015).

Für rezidivierte oder refraktäre ALL-Patienten ist die alloHSZT in der Regel die einzige Chance auf Heilung (Dombret et al. 2011; Fielding et al. 2007; Forman und Rowe 2013; Gökbuget 2011b). Da eine alloHSZT jedoch nur bei Patienten in kompletter Remission

durchgeführt wird, ist das Erreichen einer CR von entscheidender Bedeutung. Dies wird durch eine retrospektive Analyse der deutschen ALL-Studiengruppe zu Patienten mit rezidivierter, Ph<sup>-</sup> ALL eindrücklich veranschaulicht: kein einziger von insgesamt 51 Patienten ohne alloHSZT nach Salvage-Chemotherapie lebte länger als ein Jahr. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug lediglich 2,7 Monate. Im Gegensatz dazu lag das mediane Überleben der 149 Patienten, die eine alloHSZT nach Salvage-Chemotherapie erhielten, bei 14,7 Monaten, 38 % dieser Patienten lebten länger als drei Jahre (Gökbuget et al. 2012b). Auch bei Patienten in CR, jedoch mit positivem MRD-Status verbessert die alloHSZT die Gesamtüberlebenszeit signifikant (Gökbuget et al. 2012a; Gökbuget et al. 2012b). Gleichzeitig ist ein positiver MRD-Status vor alloHSZT jedoch mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden (Bader et al. 2009). Die Wirksamkeit der alloHSZT liegt unter anderem in dem Graft-versus-Leukemia (GvL)-Mechanismus, also der Entdeckung und Zerstörung von noch vorhandenen Leukämiezellen durch die Abwehrzellen aus dem gespendeten Knochenmark (Gökbuget 2011b; Gökbuget et al. 2012b; Gökbuget und Hoelzer 2008; Mohty 2012). Um eine alloHSZT durchführen zu können, wird der Patient zunächst mit Hilfe einer sehr hoch dosierten Chemotherapie behandelt, im Allgemeinen mit einer Ganzkörperbestrahlung kombiniert, so dass sein gesamtes Knochenmark und im Idealfall auch alle Leukämiezellen zerstört werden. Eine Voraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT ist daher ein vertretbares biologisches Alter, welches den Einsatz dieser maximalen, myeloablativen Chemotherapie und anschließenden HSZT trotz des Risikos, an den Nebenwirkungen dieser aggressiven Therapie zu versterben, rechtfertigt. Eine weitere Voraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT ist eine stabile CR. Ein „bridge to transplant“, das zum einen eine CR ermöglicht, zum anderen mit möglichst geringer Toxizität einhergeht, ist daher essentiell.

Insgesamt ergeben sich für Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL folgende Therapieoptionen (DGHO 2012; NCCN 2015):

- Salvage-Therapie (Chemotherapie) und palliative Therapiekonzepte
- Teilnahme in klinischen Studien
- AlloHSZT

Unter den gegenwärtigen Behandlungsregimen für die r/r ALL treten jedoch häufig schwerwiegende Nebenwirkungen auf, die mit einer Mortalitätsrate von bis zu 27 % einhergehen können. Häufigste Todesursache ist dabei eine Infektion (Hummel et al. 2015). Bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen verlängert deren aufwändige diagnostische und therapeutische Betreuung auch die Hospitalisierungszeiten (Piccaluge und Giebel 2011). Diese lange Hospitalisierungsdauer bei bisherigen Salvage-Therapien (Kreuzer et al. 2015), einhergehend mit massiver Toxizität, nimmt zudem Einfluss auf das Wohl der Patienten. Untersuchungen zeigen, dass das Wohlbefinden von Patienten, die ambulant in ihrer gewohnten Umgebung behandelt werden können, höher ist als bei Patienten, die stationär behandelt werden (Sung et al. 2011).

Für diese schwer erkrankten Patienten hat sich in klinischen Studien durch die Behandlung mit Blinatumomab ein deutlicher Vorteil gezeigt: eine geringere Notwendigkeit einer stationären Behandlung (Reduktion der Hospitalisierung), das häufigere Erreichen einer CR / CRh und eine damit einhergehende Verlängerung des Überlebens.

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

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

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die ALL ist eine der häufigsten neoplastischen Erkrankungen bei Kindern, aber eine sehr seltene maligne Erkrankung bei Erwachsenen (DGHO 2012; Gökbuget 2011b; NCI 2015; RKI 2013). Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1 / 100.000 pro Jahr (DGHO 2012; RKI 2013). Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter fünf Jahren (5,3 / 100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich mit Zunahme des Alters ab. Bei über 50-jährigen Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3 / 100.000). Das männliche Geschlecht prädominiert leicht (DGHO 2012).

Nach der DGHO-Leitlinie sind der größte Teil der Fälle von ALL des Erwachsenen (76 %) Leukämien der lymphatischen B-Zellreihe (B-ALL); ca. 24 % der ALL des Erwachsenen entstammen der T-Zellreihe (DGHO 2012). Die B-ALL wird je nach Differenzierungsgrad als B-Vorläufer ALL oder als reifzellige B-ALL klassifiziert. Die B-Vorläufer ALL weist eine Inzidenz von ca. 72 % aller ALL-Fälle auf und wird unterteilt in die pro-B-ALL (Inzidenz ca.

11 %), die common B-ALL (Inzidenz ca. 49 %) und die prä-B-ALL (Inzidenz ca. 12 %) (DGHO 2012). Innerhalb der B-Vorläufer ALL ist die häufigste wiederkehrende Aberration das Philadelphia-Chromosom (Ph) bzw. das korrespondierende Fusionstranskript BCR-ABL, mit einer Inzidenz von 30 bis 40 % (DGHO 2012). 60 bis 70 % der B-Vorläufer ALL sind somit im Umkehrschluss Philadelphia-Chromosom negativ (Ph<sup>-</sup>), bzw. 28,8 bis 43,2 % aller ALL-Fälle (DGHO 2012).

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

Angesichts der eingeschränkten Verfügbarkeit von Registerdaten bzw. Annahmen für die deutsche Bevölkerung beim Krankheitsbild der r/r Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer ALL wurden für die Ermittlung der Inzidenz, Daten aus der Leitlinie der DGHO, dem Robert Koch-Institut (RKI) und dem GMALL-Register herangezogen (DGHO 2012; GMALL 2015; Gökbuget 2014; RKI 2013; ZfKD 2015). Die Inzidenzzahlen wurden anhand der verfügbaren internationalen Publikationen überprüft und bei Abweichungen zu den deutschen Quellen mit Spannen dargestellt.

Tabelle 3-E: Inzidenz der Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer ALL Erwachsener in Deutschland

	Maximale Inzidenz		Inzidenz (Spanne)	
	n	%	n	%
ALL, Datenjahr 2011	615	100	542 bis 615 <sup>1,2</sup>	-
B-Linien ALL	474	77	461 bis 474	75 <sup>14</sup> bis 77 <sup>3,4,5</sup>
Philadelphia-Chromosom negativ (Ph <sup>-</sup> )	393	83	284 bis 393	60 bis 83 <sup>3,6,7,8,14</sup>
<b>Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL</b>	200	51	<b>118 bis 200</b>	30 bis 51 <sup>9,10,11,12,13</sup>
Quellen: 1: Im Jahr 2011 sind ca. 615 Männer und Frauen (ab 15 Jahre) an einer ALL neu erkrankt (ZfKD 2015); 2: Der Anteil der 15- bis 17-Jährigen beträgt dabei 3,4 % (21 Patienten), (Destatis 2015); 3: (DGHO 2012); 4: (GMALL 2015); 5: (GFCH 1996); 6: (Gökbuget et al. 2012b); 7: (Moorman et al. 2007); 8: (Gökbuget 2014); 9: (Fielding et al. 2007) (Fielding et al. 2014); 10: (Raff et al. 2007); 11: (Brüggemann et al. 2006); 12: (Bassan und Hoelzer 2011); 13: (Gökbuget und Hoelzer 2008); 14: (Kaplan et al. 2015)				

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

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

Für die ALL ist keine wesentliche Änderung der Inzidenz in den nächsten fünf Jahren zu erwarten. Diese Annahme basiert auf der Auswertung der Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD)-Fallzahlen zur ALL zwischen den Jahren 2000 und 2011 für über 15-Jährige (ZfKD 2015) und kann auf die Ph<sup>+</sup>B-Vorläufer ALL übertragen werden. Die mittlere jährliche Rate der ALL-Erkrankungen von 2000 bis 2011 (Altersgruppe 15 bis 85+) betrug 581, wobei stets mehr Männer erkrankten (ZfKD 2015). Der Anteil der 15- bis unter 18-Jährigen betrug in 2011 3,4 % (Destatis 2015).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Blinatumomab	118 bis 200	103 bis 174

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*



Tabelle 3-F: Inzidenz der Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer ALL Erwachsener in Deutschland (GKV-Patienten)

	Maximale Inzidenz		Inzidenz (Spanne)	
	n	%	n	%
ALL, Datenjahr 2011	615	100	594 bis 615 <sup>1,2</sup>	-
B-Linien ALL	474	77	461 bis 474	75 <sup>14</sup> bis 77 <sup>3,4,5</sup>
Philadelphia-Chromosom negativ (Ph <sup>-</sup> )	393	83	284 bis 393	60 bis 83 <sup>3,6,7,8,14</sup>
Ph <sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL	200	51	<b>118 bis 200</b>	30 bis 51 <sup>9,10,11,12,13</sup>
<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>	174	86,7	<b>103 bis 174</b>	-
Quellen: 1: Im Jahr 2011 sind ca. 615 Männer und Frauen (ab 15 Jahre) an einer ALL neu erkrankt (ZfKD 2015); 2: Der Anteil der 15- bis 17-Jährigen beträgt dabei 3,4 % (21 Patienten), (Destatis 2015); 3: (DGHO 2012); 4: (GMALL 2015); 5: (GFCH 1996); 6: (Gökbuget et al. 2012b); 7: (Moorman et al. 2007); 8: (Gökbuget 2014); 9: (Fielding et al. 2007) (Fielding et al. 2014); 10: (Raff et al. 2007); 11: (Brüggemann et al. 2006); 12: (Bassan und Hoelzer 2011); 13: (Gökbuget und Hoelzer 2008); 14: (Kaplan et al. 2015)				

Der Anteil der GKV-Versicherten betrug im Jahr 2014 86,7 %, (vgl. Tabelle 3-F) dies entspricht 70,31 Millionen GKV-Versicherten (BMG 2015) bei 81,08 Millionen Einwohnern (Destatis 2015).

Unter dieser Berechnungsgrundlage erkranken in Deutschland jährlich ca. 103 bis 174 Patienten an einer Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	Beträchtlich	103 bis 174

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

Aufgrund des Mangels an öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten und der genannten Unsicherheiten wurden neben Registerdaten öffentlich verfügbare Literaturquellen herangezogen (vgl. Abschnitt 3.2.3). Das Ausmaß des in Modul 4 dargelegten Zusatznutzens ist für die gesamte GKV-Zielpopulation gültig.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Um Informationen für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 zu erhalten, wurden verschiedene Recherchen durchgeführt. Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) wurde am 30.07.2015 bei der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der onkopedia Internetseite (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>) mit dem Suchbegriff „Akute Lymphatische Leukämie / ALL“ nach einer Leitlinie im Indikationsgebiet gesucht. Ergebnis dieser Recherche war ein relevanter Treffer (DGHO 2012). Im Literaturverzeichnis dieser Leitlinie wurden weitere relevante Quellen (Primärliteratur) identifiziert.

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

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Amgen 2014a. *Studienbericht Studie MT103-310: An Analysis of Historical Data on Hematological Remission Rates and Survival among Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on file.*
2. Amgen 2014b. *Studienbericht Studie MT103-211: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Bi-specific T cell Engager (BiTE<sup>®</sup>) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on file.*
3. Amgen 2014c. *Pressemitteilung: Amgen's BiTE<sup>®</sup> Immunotherapy Blinatumomab Receives FDA Priority Review Designation In Acute Lymphoblastic Leukemia: Additional Global Regulatory Filings Reinforce Commitment to Addressing Significant Unmet Needs for Patients With This Aggressive Cancer With Limited Treatment Options.*
4. Amgen 2014d. *Pressemitteilung: FDA Approves BLINCYTO<sup>™</sup> (Blinatumomab) Immunotherapy for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: BLINCYTO is the First-and-Only Bispecific CD19-Directed CD3 T-Cell Engager (BiTE<sup>®</sup>) Immunotherapy to be Approved by the FDA.*
5. Appelbaum F. R., Rosenblum D., Arceci R. J. et al. 2007. *End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia.* Blood 109 (5), S. 1810–1816.
6. Bader P., Kreyenberg H., Henze G. H. 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 (3), S. 377–384.

7. Bassan R. und Hoelzer D. 2011. *Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia.* Journal of Clinical Oncology 29 (5), S. 532–543.
8. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. et al. 2009. *Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL).* Blood 113 (1), S. 4153–4162.
9. Brüggemann M., Raff T., Flohr T. et al. 2006. *Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia.* Blood 107 (3), S. 1116–1123.
10. Brüggemann M., Raff T. und Kneba M. 2012. *Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?* Blood 120 (23), S. 4470–4481.
11. 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 2010 (24), S. 521–535.
12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2015. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln: Stand März 2015.* Verfügbar unter: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Maerz\\_2015.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2015.pdf), abgerufen am: 30.07.2015.
13. Campo E., Swerdlow S. H., Harris N. L. et al. 2011. *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications.* Blood 117 (19), S. 5019–5032.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2012. *Akute Lymphatische Leukämie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2012.* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 05.10.2015.
15. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015. *GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerung (Zensus): Deutschland 2011.* Verfügbar unter: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=F764552CA81542082D53137D7BFEA1B2.tomcat\\_GO\\_2\\_1?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1444825240393&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=F764552CA81542082D53137D7BFEA1B2.tomcat_GO_2_1?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1444825240393&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf), abgerufen am: 14.10.2015.
16. Dombret H., Raffoux E. und Boissel N. 2011. *Management of Ph- ALL Relapse / New Drugs in Ph- ALL*, in: Gökbuget N. (Hrsg.), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 172–181.
17. Europäische Kommission (EU Kommission) 2009. *Entscheidung der Kommission vom 24.7.2009 über die Ausweisung des Arzneimittels "Blinatumomab" als Arzneimittel für*

*seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates Nummer EU/3/09/650. Data on File.*

18. Faderl S., Kantarjian H. M., Thomas D. A. et al. 2000. *Outcome of Philadelphia Chromosome-Positive Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Leukemia & Lymphoma* 36 (3-4), S. 263–273.
19. Faderl S., O'Brien S., Pui C.-H. et al. 2010. *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Concepts and Strategies*. *Cancer* 116 (5), S. 1165–1176.
20. Fielding A. K. 2008. *The treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia*. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology* 2008 (1), S. 381–389.
21. Fielding A. K., Richards S. M., Chopra R. et al. 2007. *Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study*. *Blood* 109 (3), S. 944–950.
22. Fielding A. K., Rowe J. M., Buck G. et al. 2014. *UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 123 (6), S. 843–850.
23. Food and Drug Administration (FDA) 2014. *Orphan Drug Approval for Blinatumomab*. Verfügbar unter:  
[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD\\_Results\\_2.cfm?Index\\_Number=255707](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD_Results_2.cfm?Index_Number=255707), abgerufen am: 17.02.2015.
24. Forman S. J. und Rowe J. M. 2013. *The myth of the second remission of acute leukemia in the adult*. *Blood* 121 (7), S. 1077–1082.
25. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) 2015. *Akute lymphatische Leukämie (ALL). Kompetenznetz Leukämie*. Verfügbar unter:  
[http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index\\_ger.html](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html), abgerufen am: 05.10.2015.
26. Gökbuget N. 2011a. *Acute lymphoblastic leukemia in older patients*, in: European Hematology Association (EHA) (Hrsg.), *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*, vol. 5. EHA Executive Office, The Hague, The Netherlands, S. 20–26.
27. Gökbuget N. 2011b. *Stem cell transplantation*, in: Gökbuget N. (Hrsg.), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 101–116.
28. Gökbuget N. 2013. *How I treat older patients with ALL*. *Blood* 122 (8), S. 1366–1375.
29. Gökbuget N. 2014. *GMALL-Patientenregister - Vertraulicher individueller Expertenbericht 2013. Data on file*.
30. Gökbuget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. 2014. *BLAST: A confirmatory, single-arm, phase 2 study of blinatumomab, a bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct, in*

*patients with minimal residual disease B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL).* Blood 124 (21), S. 379.

31. Gökbuget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. 2015. *Long-Term Outcomes after Blinatumomab Treatment: Follow-up of a Phase 2 Study in Patients (Pts) with Minimal Residual Disease (MRD) Positive B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Oral Presentation: No. 680, Abrufbar unter <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper79429.html>. 57th ASH Annual Meeting & Exposition. American Society of Hematology (ASH), 7 Dezember 2015, Orlando, FL.*
32. Gökbuget N. und Hoelzer D. 2008. *HSCT for acute lymphoblastic leukaemia in adults: Chapter 21*, in: European School of Hematology (ESH) und European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Hrsg.), *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (2008)*. forum service editore, Genoa, Italy, S. 372–379.
33. Gökbuget N., Kneba M., Raff T. et al. 2012a. *Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies.* Blood 120 (9), S. 1868–1876.
34. Gökbuget N., Stanze D., Beck J. et al. 2012b. *Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation.* Blood 120 (10), S. 2032–2041.
35. Group Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH) 1996. *Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Français de Cytogénétique Hématologique. [published erratum appears in Blood 1996 Oct 1;88(7):2818].* Blood 87 (8), S. 3135–3142.
36. Hummel H.-D., Topp M. S., Chang E. T. et al. 2015. *Adverse events in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL): a literature review of recent clinical trials. Data on file.*
37. Kantarjian H. M., Thomas D., Ravandi F. et al. 2010a. *Defining the Course and Prognosis of Adults With Acute Lymphocytic Leukemia in First Salvage After Induction Failure or Short First Remission Duration.* Cancer 116 (24), S. 5568–5574.
38. Kantarjian H. M., Thomas D., Ravandi F. et al. 2010b. *Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia in second or subsequent complete remission.* Leukemia & Lymphoma 51 (3), S. 475–480.
39. Kaplan J. B., Grischenko M. und Giles F. J. 2015. *Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukemia.* Investigational new drugs Published online, S. 1–9.
40. Kreuzer K.-A., Stuhlmann R., Lebioda A. et al. 2015. *Hospitalisations Among Adult Patients With Ph-Negative B-Precursor Relapsed or Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukaemia (All) Receiving Chemotherapy in Germany: A Retrospective Chart Review: Poster. Data on File.* International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2015, Milan, Italy.

41. Larson R. A. und Anastasi J. 2008. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification. Part II - Chapter 7*, in: Faderl S. H. et al. (Hrsg.), *Hematologic Malignancies: Acute Leukemias*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 109–118.
42. Mohty M. 2012. *Indications for HSCT in adults: Chapter 19.2 - Acute lymphoblastic leukaemia*, in: European School of Hematology (ESH) und European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Hrsg.), *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (2012). The 2012 revised edition*. 6<sup>th</sup> Edition. forum service editore, S. 330–340.
43. Moorman A. V., Harrison C. J., Buck G. A. et al. 2007. *Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial*. *Blood* 109 (8), S. 3189–3197.
44. Mullighan C. G. 2012a. *Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. *The Journal of clinical investigation* 122 (10), S. 3407–3415.
45. Mullighan C. G. 2012b. *The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia*. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology* 2012 (1), S. 389–396.
46. National Cancer Institute (NCI) 2015. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER): Age-Adjusted SEER Incidence Rates and 95% Confidence Intervals Acute Lymphocytic Leukemia*. Verfügbar unter: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>, abgerufen am: 24.06.2015.
47. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2015*. Verfügbar unter: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf), abgerufen am: 01.10.2015.
48. O'Brien S., Thomas D., Ravandi F. et al. 2008. *Outcome of Adults With Acute Lymphocytic Leukemia After Second Salvage Therapy*. *Cancer* 113 (11), S. 3186–3191.
49. Oriol A., Vives S., Hernández-Rivas J.-M. et al. 2010. *Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group*. *Haematologica* 95 (4), S. 589–596.
50. Ottmann O. G. und Pfeifer H. 2009. *Management of Philadelphia chromosome– positive acute lymphoblastic leukemia (Ph<sup>+</sup> ALL)*. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology* 2009 (1), S. 371–381.
51. Piccaluge P.-P. und Giebel S. 2011. *Supportive Care*, in: Gökbuget N. (Hrsg.), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 54–63.
52. Raff T., Gökbuget N., Lüschen S. et al. 2007. *Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials*. *Blood* 109 (3), S. 910–915.

53. Robert Koch-Institut (RKI) 2013. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html), abgerufen am: 13.10.14.
54. Rowe J. M., Buck G., Burnett A. K. et al. 2005. *Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993*. *Blood* 106 (12), S. 3760–3767.
55. Sanford M. 2015. *Blinatumomab: First Global Approval*. *Drugs* 75 (3), S. 321–327.
56. Sive J. I., Buck G., Fielding A. K. et al. 2012. *Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial*. *British Journal of Haematology* 157 (4), S. 463–471.
57. Stein A., Topp M., Gökbuget N. et al. 2014. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Following anti-CD19 BiTE<sup>®</sup> Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL): Poster Presentation. American Society of Hematology Annual Meeting, December 6–9, 2014. American Society of Hematology (ASH), 2014, San Francisco, CA.*
58. Sung L., Yanofsky R., Klaassen R. J. et al. 2011. *Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia*. *International Journal of Cancer* 128 (5), S. 1213–1220.
59. Turner J. J., Morton L. M., Linet M. S. et al. 2010. *InterLymph hierarchical classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research based on the WHO classification (2008): update and future directions*. *Blood* 116 (20), S. e90-e98.
60. Vardiman J. W., Thiele J., Arber D. A. et al. 2009. *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. *Blood* 114 (5), S. 937–951.
61. Velden V. van der, Hochhaus A., Cazzaniga G. et al. 2003. *Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects*. *Leukemia* 17 (6), S. 1013–1034.
62. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015. *Datenabfrage Inzidenz ALL C91.0 2011. Data on file*.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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



### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	In Zyklen	1 bis 2 Zyklen	28 Tage pro Zyklus
	Konsolidierungstherapie <sup>a</sup>		weitere 1 bis 3 Zyklen <sup>a</sup>	
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Weitere 1 bis 3 Zyklen kommen nur für Patienten in CR / CRh auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, in Betracht (Konsolidierungstherapie), vgl. (Amgen 2015). Basierend auf der Zulassungsstudie stellt dies eine Ausnahme dar, vgl. Tabelle 3-G (Amgen 2014).</p>				

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 für Blinatumomab basieren auf der Fachinformation (Amgen 2015).

Ein Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion (mittels Infusionspumpe) mit kontinuierlicher Flussrate, gefolgt von einem behandlungsfreiem Intervall von 14 Tagen. Patienten erhalten in der Regel eine Behandlung mit ein bis zwei Zyklen Blinatumomab. Weitere ein bis drei Zyklen können nur dann als Konsolidierungstherapie angewendet werden, wenn eine komplette Remission (CR / CRh) innerhalb von zwei Zyklen erreicht wurde. Diese potentielle Verlängerung der Behandlung wird patientenindividuell vom behandelnden Arzt, nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden (Amgen 2015). Basierend auf der Zulassungsstudie ist die Gabe von ein bis drei zusätzlichen Zyklen eine Ausnahme, die Patientenanzahl je Zyklus und durchschnittliche Zyklenanzahl wird in nachfolgender Tabelle (Tabelle 3-G) dargestellt. Die mittlere Anzahl an Zyklen pro Patient lag in der Zulassungsstudie bei 1,6 Zyklen (Amgen 2015), basierend auf dem kumulierten Gesamtverbrauch (in µg) der eingeschlossenen Patienten in den Behandlungszyklen.

Durchschnittlich wurden in der Zulassungsstudie 1,4 Behandlungszyklen initiiert und abgeschlossen (Amgen 2014), die mediane Behandlungsdauer mit Blinatumomab war 42,2 Tage (22 bis 57 Tage) (Topp et al. 2015).

Tabelle 3-G: Anzahl der Patienten je Zyklus und durchschnittliche Zyklenzahl

<b>PAS</b> (N = 189)	<b>n (%)</b>	<b>Begonnene und abgeschlossene Zyklen</b> Durchschnitt (SD) <sup>a</sup>	<b>Durchschnittliche Behandlungsdauer in Zyklen</b> Durchschnitt
<b>Zyklus 1</b>	189 (100 %)	1,4 (1,35)	1,6
<b>Zyklus 2</b>	98 (51,9 %)		
<b>Zyklus 3</b>	43 (22,8 %)		
<b>Zyklus 4</b>	22 (11,6 %)		
<b>Zyklus 5</b>	12 (6,3 %)		
a: Durchschnittliche Anzahl an Zyklen, die begonnen und komplett abgeschlossen wurden. D.h. wiederinduzierte Zyklen nach einer möglichen Therapieunterbrechung sind nicht beinhaltet. n: Anzahl der Patienten im Analyseset; PAS: Primäres Analyse-Set; SD: Standardabweichung Quelle: (Amgen 2014, 2015; Topp et al. 2015)			

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia- Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	In Zyklen	19 bis 45 (1 bis 2 Zyklen) <sup>a</sup>
			weitere 28 bis 84 (1 bis 3 Zyklen) <sup>b</sup>
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Diese Angabe bezieht sich auf die Behandlung im ambulanten Bereich (56 Tage für zwei Zyklen abzüglich insgesamt elf Tagen (neun Tage in Zyklus 1 und zwei Tage in Zyklus 2)) für die stationäre Behandlung laut Fachinformation (Amgen 2015). Die Dauer des stationären Aufenthalts ist abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten. Die dargestellte Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt eine mögliche Unterschätzung dar.</p> <p>b: Weitere 1 bis 3 Zyklen kommen nur für Patienten in CR / CRh, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, in Betracht (Konsolidierungstherapie), vgl. (Amgen 2015). Basierend auf der Zulassungsstudie stellt dies eine Ausnahme dar, vgl. Tabelle 3-G (Amgen 2014).</p>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	19 bis 45 <sup>a</sup> (1 bis 2 Zyklen)	Zyklus 1: 28 µg/Tag entspricht 532 µg (19 Tage)  Zyklus 2: 28 µg/Tag entspricht 728 µg (26 Tage)	532 µg bis 1.260 µg (1 bis 2 Zyklen) <sup>c</sup> (entspricht 19 bis 45 Durchstechflaschen)
		weitere 28 bis 84 möglich <sup>b</sup> (1 bis 3 Zyklen)	28 µg/Tag	entspricht 28 Durchstechflaschen je Zyklus
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
<p>a: Diese Angabe bezieht sich auf die Behandlung im ambulanten Bereich (56 Tage für zwei Zyklen abzüglich insgesamt elf Tagen für die stationäre Behandlung laut Fachinformation (Amgen 2015)). Die Dauer des stationären Aufenthalts ist abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten. Die dargestellte Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt eine mögliche Unterschätzung dar.</p> <p>b: Weitere 1 bis 3 Zyklen kommen nur für Patienten in CR / CRh nach 2 Zyklen, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, in Betracht (Konsolidierungstherapie), vgl. (Amgen 2015). Basierend auf der Zulassungsstudie stellt dies eine Ausnahme dar, vgl. Tabelle 3-G (Amgen 2014).</p> <p>c: Angegebene µg-Dosis entspricht der empfohlenen Dosierung. Alle weiteren Berechnungen werden auf Basis von Durchstechflaschen durchgeführt.</p>				

*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).*

Im ersten Behandlungszyklus erfolgt die Behandlung laut Fachinformation mindestens neun Tage stationär und danach ambulant. Im zweiten Zyklus erfolgt die Behandlung an den ersten zwei Tagen stationär und alle weiteren Behandlungen ambulant (vgl. Tabelle 3-H). Die Dauer des stationären Aufenthalts ist abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten.

Die dargestellte Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt eine mögliche Unterschätzung dar.

Tabelle 3-5 basiert auf den Angaben der Fachinformation von Blinatumomab (Amgen 2015) und berücksichtigt nur den Verbrauch in der ambulanten Versorgung.

Die Darreichungsform von Blinatumomab ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Blinatumomab wird als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von jeweils 9 µg/Tag (Tage eins bis sieben im ersten Zyklus, stationär) bzw. 28 µg/Tag (alle weiteren Behandlungstage) angewendet (Amgen 2015). In der ambulanten Versorgung wird somit pro Patient eine Tagesdosis von jeweils 28 µg verabreicht. In der ambulanten Versorgung wird dadurch pro Tag und Patient eine Durchstechflasche Blinatumomab benötigt (Amgen 2015).

Daraus ergibt sich der in Tabelle 3-H dargestellte Verbrauch für die verschiedenen Therapiezyklen, der aufgeteilt ist in stationären und ambulanten Verbrauch. Therapieunterbrechungen wurden nicht berücksichtigt. Es wird angenommen, dass Patienten immer mit einem neuen Infusionsbeutel die ambulante Behandlung mit Blinatumomab beginnen. Dies kann eine Überschätzung des tatsächlichen ambulanten Verbrauchs darstellen.

Tabelle 3-H: Blinatumomab-Verbrauch pro Zyklus (ambulant und stationär)

Zyklus (28 Tage)		Gesamtverbrauch pro Zyklus	Stationärer <sup>a</sup> und ambulanter Verbrauch
1	Tag 1 bis 7 (9 µg/Tag) Tag 8 bis 28 (28 µg/Tag)	24 Durchstechflaschen	stationär: 5 Durchstechflaschen ambulant: (mit Beutelwechsel je 96 Stunden): 19 Durchstechflaschen
2	Tag 1 bis 28 (28 µg/Tag)	28 Durchstechflaschen	stationär: 2 Durchstechflaschen ambulant: 26 Durchstechflaschen
3	Tag 1 bis 28 (28 µg/Tag)	28 Durchstechflaschen	stationär: 0 Durchstechflaschen
4			ambulant: 28 Durchstechflaschen
5			
Anm.: Zyklus 3 bis 5 lediglich im Fall einer Konsolidierungstherapie (die durchschnittliche Zyklenzahl war 1,6 Zyklen)			
a: Ein stationärer Aufenthalt ist für mindestens die ersten neun Tage des ersten Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus empfohlen. Die Dauer des stationären Aufenthalts ist abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten. Die dargestellte Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt eine mögliche Unterschätzung dar.			
Quelle: eigene Berechnungen nach Angaben der Fachinformation (Amgen 2015)			

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

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

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Blinatumomab	3.521,25 €pro Durchstechflasche	3.321,65 €pro Durchstechflasche
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-

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

Zur Darstellung der Kosten von Blinatumomab wurde ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet (Tabelle 3-I). Vom AAP wurde gemäß §130 SGB V Abs. 1 ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung abgezogen. Dieser Betrag entspricht der Einigung zwischen dem Deutschen Apothekenverband und dem GKV Spitzenverband (GKV Spitzenverband 2013).

Tabelle 3-I: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Bezeichnung	Preise in Euro
Herstellerabgabepreis (ApU)	2.826,08
Apothekenabgabepreis (AAP)	3.521,25
abzüglich Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel (7 % vom ApU)	- 197,83
abzüglich Apothekenabschlag	- 1,77
Kosten je Durchstechflasche	= 3.321,65
AAP: Apothekenabgabepreis; ApU: Abgabepreis des pU; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Patienten erhalten in der Regel eine Behandlung mit ein bis zwei Zyklen Blinatumomab. Weitere ein bis drei Zyklen können zur Konsolidierungstherapie angewendet werden, wenn eine komplette Remission (CR / CRh) innerhalb von zwei Zyklen erreicht werden konnte. Die Verlängerung der Behandlung wird patientenindividuell vom behandelnden Arzt, nach Abwägen von Risiko und Nutzen entschieden (Amgen 2015). Basierend auf der Zulassungsstudie ist die Gabe von ein bis drei zusätzlichen Zyklen eine Ausnahme. Die durchschnittliche Patientenzahl und die maximalen ambulanten Kosten von Blinatumomab pro Patient je Zyklus sind in nachfolgender Tabelle dargestellt (Tabelle 3-J). Um die Kosten pro Zyklus sowie die Gesamtkosten zu erhalten, wurden die Patientenanteile pro Zyklus aus der Zulassungsstudie auf die Zielpopulation umgerechnet und mit den maximalen ambulanten Kosten pro Patient und Zyklus multipliziert (vgl. Tabelle 3-J).



Tabelle 3-J: Berechnung der maximal möglichen ambulanten Kosten pro Zyklus

	Anzahl Durchstechflaschen (ambulant) <sup>a</sup>	Ambulante Kosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Patientenanteil in Studie MT103-211 (PAS, N=189)		GKV-Zielpopulation pro Zyklus (aufgerundet)	Kosten in Euro
			n	(%)		
<b>Zyklus 1</b>	19	63.111,35 €	189	100,0 %	103 bis 174	6.500.469,25 €bis 10.981.375,23 €
<b>Zyklus 2</b>	26	86.362,90 €	98	51,9 %	53 bis 90	4.616.701,68 €bis 7.772.661,23 €
<b>Zyklus 3</b>	28	93.006,20 €	43	22,8 %	23 bis 40	2.184.157,67 €bis 3.720.248,11 €
<b>Zyklus 4</b>	28	93.006,20 €	22	11,6 %	12 bis 20	1.111.238,11 €bis 1.860.124,06 €
<b>Zyklus 5</b>	28	93.006,20 €	12	6,3 %	6 bis 11	603.517,25 €bis 1.023.068,23 €
<b>Gesamt</b>						15.016.083,96 €bis 25.357.476,86 €

n: Anzahl der Patienten im Analyseset; PAS: Primäres Analyse-Set  
a: Ein stationärer Aufenthalt ist für mindestens die ersten neun Tage des ersten Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus empfohlen. Die Dauer des stationären Aufenthalts ist abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten. Die dargestellte maximale Anzahl an Durchstechflaschen in der ambulanten Versorgung stellt eine mögliche Überschätzung dar.  
b: Maximale Kosten (ambulant) pro abgeschlossenen Zyklus pro Patient.  
Anm.: Zyklus 3 bis 5 kommen nur für Patienten in CR / CRh nach 2 Zyklen, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, in Betracht (Konsolidierungstherapie), vgl. (Amgen 2015).  
Quelle: (Amgen 2014), eigene Berechnungen

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen.*

Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Zyklus	1 bis 5 <sup>a</sup>
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-

a: Zyklus 3 bis 5 lediglich im Fall einer Konsolidierungstherapie (die durchschnittliche Zyklusanzahl war 1,6 Zyklen in der Zulassungsstudie)

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 Fachinformation stellt hierbei folgende Spezifikationsanforderungen an die

Infusionspumpe: programmierbar, verriegelbar und mit Alarmfunktion ausgestattet. Elastomerpumpen sollen nicht verwendet werden (Amgen 2015).

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

### Prämedikation

Zu Beginn jedes Zyklus werden 20 mg Dexamethason intravenös eine Stunde vor Beginn des Zyklus als Prämedikation angewendet (Amgen 2015). Die Gabe von Dexamethason findet in den ersten beiden Zyklen im stationären Bereich statt.

Es wird empfohlen, 48 Stunden vor Beginn eines Behandlungszyklus Antipyretika (Fieberprophylaxe) und eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der Therapie (Vorbeugung ALL-Rezidiv im ZNS, vgl. (DGHO 2012) anzuwenden. Die Prophylaxe wird nicht weiter in die Berechnung eingeschlossen, da diese bei der Therapie der ALL anfällt und damit unabhängig von der Therapie mit Blinatumomab ist.

*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 zusätzlichen GKV-Kosten nicht möglich. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Patienten die im stationären Bereich verwendete Pumpe auch weiterhin in der ambulanten Versorgung nutzen. Insgesamt

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	1 bis 5 <sup>a</sup> Bereitstellungen einer Infusionspumpe	-	-
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
a: Zyklus 3 bis 5 lediglich im Fall einer Konsolidierungstherapie (die durchschnittliche Zyklanzahl war 1,6 Zyklen in der Zulassungsstudie)				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch*

für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	1 bis 2 Zyklen <sup>b</sup> : 63.111,35 € bis 149.474,25 €	1 bis 2 Zyklen <sup>b</sup> : 6.500.469,25 € bis 26.008.520,28 €
		weitere 1 bis 3 Zyklen <sup>d</sup> : 93.006,20 €/je Zyklus	weitere 1 bis 3 Zyklen <sup>d</sup> : 2.184.157,67 € bis 6.603.440,40 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-

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

b: Diese Angabe bezieht sich auf die Behandlung im ambulanten Bereich (56 Tage für zwei Zyklen abzüglich insgesamt 11 Tagen für die stationäre Behandlung laut Fachinformation (Amgen 2015)). Die Dauer des stationären Aufenthalts ist abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten. Die dargestellte Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt eine mögliche Unterschätzung dar.

c: Untere Grenze der Kostendarstellung bezieht sich auf 103 Patienten und einen Zyklus, die obere Grenze sind maximal mögliche Kosten für 174 Patienten und zwei Zyklen.

d: Weitere 1 bis 3 Zyklen kommen nur für Patienten in CR / CRh in Betracht (als mögliche Konsolidierungstherapie), vgl. (Amgen 2015). Basierend auf der Zulassungsstudie stellt dies eine Ausnahme dar, vgl. Tabelle 3-G (Amgen 2014), daher werden die möglichen Jahrestherapiekosten in der GKV-Zielpopulation anteilig berechnet (vgl. Tabelle 3-J).

Wie in Tabelle 3-10 dargestellt, ergeben sich für ein bis zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab GKV-relevante Jahrestherapiekosten von 63.111,35 € bis 149.474,25 € pro Patient. Da die durchschnittliche Behandlungsdauer 1,6 Zyklen beträgt, stellt dies eine mögliche Überschätzung der ambulanten Kosten dar.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument

*bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Philadelphia-Chromosom-negative (Ph<sup>-</sup>) rezidierte / refraktäre (r/r) B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine sehr seltene Erkrankung, die in Deutschland jährlich ca. 118 bis 200 erwachsene Patienten betrifft (siehe Abschnitt 3.2).

### **Aktuelle Versorgungssituation**

Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt, besteht derzeit ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf bei der Behandlung erwachsener Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL. Diese Behandlungslücke kann derzeit nur unzureichend durch verfügbare Salvage-Therapien nach Empfehlung der Fachgesellschaften geschlossen werden. Eine allogene Stammzelltransplantation (alloHSZT) ist bei diesen Patienten ohne vorheriges Erreichen einer CR nicht möglich. Primär wird bei diesen schwer zu behandelnden und schwerstkranken Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL derzeit die Teilnahme an klinischen Studien, mit dem Ziel einer kompletten Remission und der anschließenden Stammzelltransplantation („bridge to transplant“), empfohlen (DGHO 2012; Gökbuget 2011). Insbesondere bei älteren oder komorbiden Patienten, die für eine Stammzelltransplantation in der Regel nicht mehr infrage kommen, wird häufig nur noch eine altersadaptierte, palliative bzw. mäßig intensive Chemotherapie in Betracht gezogen (DGHO 2012; Gökbuget 2011).

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

Bisher ist kein Wirkstoff zur Behandlung der Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL in Deutschland zugelassen. Blinatumomab kann dazu beitragen, den therapeutischen Bedarf in dieser schwerstkranken und schwer zu behandelnden Patientenpopulation zu decken, indem ein vollständiges Ansprechen (CR) erreicht, die Remissionsdauer und das Überleben verlängert werden können sowie eine alloHSZT und damit die Chance auf Heilung ermöglicht wird (siehe Abschnitt 3.2.1). Im Vergleich zu Salvage-Therapien, die aufgrund des zytotoxischen Wirkprinzips in der Regel eine stationäre Versorgung erforderlich machen, ermöglicht Blinatumomab häufig, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand, eine ambulante Versorgung der Patienten. Hierdurch ist zudem eine Verbesserung des Wohlbefindens des Patienten gegeben.

### **Kontraindikationen**

Laut Fachinformation liegen in der Zielpopulation gegenwärtig folgende Einschränkungen der Anwendungsmöglichkeiten von Blinatumomab aufgrund von Kontraindikationen vor: Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels und für weibliche Patienten, die stillen (Amgen 2015).

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

Laut Fachinformation (Amgen 2015) sind in den ersten beiden Zyklen mindestens elf von 56 Behandlungstagen in stationärer Versorgung vorgesehen. Die weitergehende Versorgung ist, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand des Patienten, ambulant.

### **Therapieabbrüche**

Im Verlauf der klinischen Studie (MT103-206) kam es bei vier von 36 Patienten (11 %) zum permanenten Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Bei den Ereignissen handelte es sich bei zwei Patienten um Enzephalopathien, bei einem Patienten um Tremor und bei einem weiteren Patienten um Aphasie (Topp et al. 2014). In der Zulassungsstudie MT103-211 brachen 9,5 % (18 von 189 Patienten) die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses das in Zusammenhang mit Blinatumomab nach Therapiebeginn auftrat ab (Amgen 2014).

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

Es wird angenommen, dass ein Großteil der Patienten, die für eine Therapie mit Blinatumomab in Frage kommen, eine Therapie mit Blinatumomab erhält. Dies entspricht einer Zielpopulation in der GKV von ca. 103 bis 174 Patienten (vgl. Abschnitt 3.2.3).

Es wird für die nächsten fünf Jahre mit einem konstanten Versorgungsanteil von ca. 60 % gerechnet. Im ersten Jahr der Verfügbarkeit wird ein Versorgungsanteil von 40 % angenommen.

Daraus ergibt sich für die in Abschnitt 3.2.4 dargestellte Zielpopulation eine Erhöhung der Versorgungsanteile für Blinatumomab von ca. 41 bis 70 (2016) auf 62 bis 105 (2021) Patienten.

Aufgrund der Entwicklung der Versorgungsanteile unter der Annahme von konstanten Kosten zwischen 2016 und 2021 werden sich die Jahrestherapiekosten entsprechend der Versorgungsanteile konstant entwickeln. Es ist anzunehmen, dass die tatsächlich zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten für das Jahr 2016 damit **2.587.565,43 €** bis **10.463.197,82 €** betragen.

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

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und*

*Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Angaben zur Dosierung und Dauer der Behandlung wurden der aktuellen Fachinformation (Stand: November 2015) und der Zulassungsstudie entnommen (Amgen 2014, 2015). Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten wurden auf Basis der Fachinformation berechnet. Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien des deutschsprachigen und europäischen Raums (DGHO 2012; Gökbuget 2011).

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Amgen 2014. *Studienbericht Studie MT103-211: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Bi-specific T cell Engager (BiTE<sup>®</sup>) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on file.*
2. Amgen 2015. *Produktinformation BLINCYTO: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stand 30. November 2015. Data on file.*
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2012. *Akute Lymphatische Leukämie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2012.* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 05.10.2015.



4. GKV Spitzenverband 2013. *Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013*. Verfügbar unter: [www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM\\_2013-06-20\\_Vereinbarung\\_Apothekenabschlag\\_130.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf), abgerufen am: 27.01.2015.
5. Gökbuget N. 2011. *Stem cell transplantation*, in: Gökbuget N. (Hrsg.), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 101–116.
6. Topp M. S., Gökbuget N., Stein A. S. et al. 2015. *Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study*. *The Lancet Oncology* 16 (1), S. 57–66.
7. Topp M. S., Gökbuget N., Zugmaier G. et al. 2014. *Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell–Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients With Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Journal of Clinical Oncology* 32 (36), S. 4134–4140.

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

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation von BLINCYTO<sup>®</sup> entnommen worden (Amgen 2015b).

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

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

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

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

**Anforderung an die Infrastruktur**

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

**Behandlung und Behandlungsdauer****Dosierung**

Patienten können zwei Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über vier Wochen. Die Behandlungszyklen werden durch ein zweiwöchiges behandlungsfreies Intervall getrennt.

Patienten, die eine komplette Remission (CR / CRh\*<sup>1</sup>) nach zwei Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu drei weitere Zyklen BLINCYTO<sup>®</sup> als Konsolidierungstherapie erhalten.

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

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

**Dosisanpassungen**

Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO<sup>®</sup>-Behandlung nach Bedarf ist bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Amgen 2015a)): Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.

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

<sup>1</sup> Die korrekte Abkürzung des Endpunkts „komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung“ ist CRh\*. Im Nutzendossier für Blinatumomab wird im Weiteren darauf verzichtet und der Endpunkt als CRh abgekürzt.

Tabelle 3-L: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten

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

### **Stationärer Aufenthalt**

Für den Behandlungsbeginn wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten neun Tage des ersten Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten pathologischen Störungen des ZNS (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Amgen 2015a)) wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 14 Tage des ersten Zyklus empfohlen. Im zweiten Zyklus wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens zwei Tage empfohlen und die klinische Beurteilung sollte auf der Verträglichkeit gegenüber BLINCYTO® im ersten Zyklus basieren. Vorsicht ist geboten, da Fälle von spät auftretenden ersten neurologischen Ereignissen im zweiten Zyklus beobachtet wurden.

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

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

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

Die BLINCYTO<sup>®</sup>-Infusionslösung wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.

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

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

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

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

### ***Wechsel von Infusionsbeuteln***

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

### **Besondere Patientengruppen**

#### ***Ältere Patienten***

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (im Alter von  $\geq 65$  Jahren) erforderlich, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation (Amgen 2015a). Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO<sup>®</sup> bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren vor.

#### ***Nierenfunktionsstörung***

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Amgen 2015a)). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO<sup>®</sup> wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

***Leberfunktionsstörung***

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass keine Auswirkung der Leberfunktion zu Therapiebeginn auf die Blinatumomab-Exposition zu erwarten und eine Anpassung der Anfangsdosis nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Amgen 2015a)). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO<sup>®</sup> wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

***Kinder und Jugendliche***

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

Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Amgen 2015a) beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zu einer Dosierung gegeben werden.

***Prämedikation***

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

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

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

***Begleitmedikation / Kontrazeption***

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

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

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

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

## **Überwachungsmaßnahmen**

### ***Neurologische Ereignisse***

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

### ***Infektionen***

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

### ***Infusionsreaktionen***

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

### ***Tumorlyse-Syndrom (TLS)***

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

### ***Neutropenie und febrile Neutropenie***

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

### ***Leberenzyme***

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

### ***Leukenzephalopathie, einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie***

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

### ***Impfungen***

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

### **Wechselwirkungen**

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

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

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

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

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

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt B sowie dem Anhang IV der Produktinformation von BLINCYTO<sup>®</sup> entnommen worden (Amgen 2015b).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

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

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

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt D und E sowie dem Anhang IV der Produktinformation von BLINCYTO<sup>®</sup> entnommen worden (Amgen 2015b).

Neben den üblichen Maßnahmen, wie Einreichung einer aktualisierten Version des Risikomanagement-Plans, sind folgende Maßnahmen umzusetzen:

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens eine nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) ab.

- **Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die Ergebnisse der Wirksamkeitsstudie (PAES) TOWER zur Verfügung stellen.

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



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

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Die folgenden Angaben basieren auf dem Risikomanagement-Plan (RMP) und werden zusammenfassend im EPAR veröffentlicht (EMA 2015).

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

Tabelle 3-M: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

<b>Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts</b>
Studie 20150228: Querschnittserhebung bei Patienten, die Blinatumomab erhalten, und bei Betreuern in der klinischen Routinepraxis in Europa zur Beurteilung der Effektivität zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung Kategorie 3	Primäres Ziel: Beurteilung der Lehrmaterialien hinsichtlich Kenntnis und Erhalt Sekundäres Ziel: Bestimmung des Kenntnisstandes in Bezug auf die Informationen in den Lehrmaterialien Beurteilung der Einhaltung der Anweisungen in den Lehrmaterialien für Patienten	Neurologische Ereignisse, Medikations- fehler	Geplant	Abschließen- der klinischer Studien- bericht erwartet: Q4 2017
Quelle: (Amgen 2015c)				

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Amgen 2015a. *Fachinformation BLINCYTO: Stand November 2015*. Verfügbar unter: <http://fachinfo.de/>, abgerufen am: 26.11.2015.
2. Amgen 2015b. *Produktinformation BLINCYTO: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stand 30. November 2015. Data on file*.
3. Amgen 2015c. *EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN: Blinatumomab (Blinicyto®). Version 2.0. Data on File*.
4. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Assessment report BLINCYTO. EMEA/H/C/003731/0000*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003731/WC500198227.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003731/WC500198227.pdf), abgerufen am: 09.12.2015.