

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Blinatumomab (BLINCYTO®)*

Amgen GmbH

## Modul 3 C

*Als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %*

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>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	91
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	91

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	37
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	61
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).....	62
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	63
Tabelle 3-A: Klinisches Bild der ALL bei Erwachsenen.....	13
Tabelle 3-B: Ungünstige Prognosefaktoren bei der B-ALL des Erwachsenen.....	14
Tabelle 3-C: Subtypen der ALL und häufige genetische Veränderungen (Translokationen)..	15
Tabelle 3-D: Therapieschema der ALL .....	20
Tabelle 3-E: ALL-Patienten in Deutschland von 2010 bis 2014 nach Geschlecht und Altersklasse .....	33
Tabelle 3-F: Inzidenz der Ph <sup>-</sup> , CD19 <sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 % .....	36
Tabelle 3-G: Behandlungsdauer gemäß Versorgungsrealität - Anzahl der Patienten je Zyklus und Zyklenzahl.....	51
Tabelle 3-H: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte .....	56
Tabelle 3-I: Berechnung der minimalen und maximalen Kosten gemäß Fachinformation .....	57
Tabelle 3-J: Berechnung der maximal möglichen Kosten pro Zyklus gemäß Versorgungsrealität .....	57

Tabelle 3-K: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten ..... 71

Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung..... 79

Tabelle 3-M: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien /  
Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans ..... 86

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: ALL-Subtypen .....	15
Abbildung 3-2: Nachweisgrenzen verschiedener Analysemethoden im Vergleich zur traditionellen klinischen CR und dabei jeweils mögliche residuelle Tumorlast .....	16
Abbildung 3-3: MRD-Nachweisgrenzen und MRD-Verläufe bei Leukämien .....	17
Abbildung 3-4: Ablauf der ALL-Therapie .....	18
Abbildung 3-5: Konsequenzen einer MRD bei B-Vorläufer-ALL .....	22
Abbildung 3-6: Anhaltende hämatologische Komplettremission ohne Rezidiv bei Patienten mit und ohne MRD .....	23
Abbildung 3-7: Gesamtüberleben mit und ohne MRD .....	23
Abbildung 3-8: Ereignisfreies Überleben mit und ohne MRD (Meta-Analyse) .....	24
Abbildung 3-9: Gesamtüberleben mit und ohne MRD (Meta-Analyse) .....	25
Abbildung 3-10: Rezidivfreies Überleben nach HSZT, mit und ohne MRD .....	26
Abbildung 3-11: Gesamtüberleben nach HSZT, mit und ohne MRD .....	26
Abbildung 3-12: Überleben erwachsener Patienten mit r/r Ph <sup>-</sup> B-Vorläufer-ALL. ....	27
Abbildung 3-13: Therapiestruktur bei Erwachsenen mit Akuter Lymphatischer Leukämie. ..	29
Abbildung 3-14: Beseitigung der MRD bei B-Vorläufer-ALL .....	30

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	Apothekenabgabepreis
ABL	Abelson
ACS	American Cancer Society
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmer
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCI	Glaubwürdigkeitsintervall nach Bayes (Bayesian Credible Interval)
BCP	B-Cell Precursor
BCR	Breakpoint Cluster Region
BiTE <sup>®</sup>	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CD	Unterscheidungsgruppen (Cluster of Differentiation)
COMP	Committee for Orphan Medical Products
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with Partial Hematological Recovery)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVAD	Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonuklein-Säure (Deoxyribonucleic Acid)
DSF	Durchstechflasche / Durchstechflaschen
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ESMO	Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
EU	Europäische Union
FAS	Full-Analysis-Set
FC	Durchflusszytometrie (flow cytometry)
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GE-PCR	PCR für überexprimierte Gene
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GGT	Gammaglutamyl-Transferase
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HR	Hazard Ratio
HRQL	Health-Related Quality of Life
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)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Behandlungsabsicht (Intent-to-treat)
IU	International Unit
LBL	Lymphoblastisches Lymphom
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next-Generation Sequencing
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PASS	Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-Authorisation Safety Study)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Ph	Philadelphia-Chromosom
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RFS	Rezidiv freies Überleben (relapse-free survival)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
r/r	rezidiert oder refraktär
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
t	Translokationen
TK	Tyrosinkinase
TLS	Tumorlyse-Syndrom
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
YLL	Verlorene Lebensjahre (Years of Life Lost)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem (Central Nervous System)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das vorliegende Modul bezieht sich ausschließlich auf das neue Anwendungsgebiet von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph<sup>-</sup>), CD19-positiver (CD19<sup>+</sup>) B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %.

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) (G-BA 2018). Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA bei Orphan Drugs, die den Umsatz (mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer im ambulanten Bereich) von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Eine Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht erforderlich (G-BA 2018).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der*

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Blinatumomab wurde vom Committee for Orphan Medical Products (COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erstmalig am 08. September 2009 der Orphan Drug Status anerkannt (EMA 2014). Der Orphan Drug Status wurde anlässlich der Markteinführung von Blinatumomab erneut vom COMP am 07. Dezember 2015 bestätigt (EMA 2015).

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

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

1. Amgen 2019. *Fachinformation BLINCYTO®*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 24.01.2019.
2. European Medicines Agency (EMA) 2014. Public summary of opinion on orphan designation: Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005882.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005882.pdf), abgerufen am: 09.07.2018.
3. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Blincyto (blinatumomab) for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia: EMA/655660/2015 - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)*. Verfügbar unter:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3-A: 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	Blasser Haut und Schleimhäute, Tachykardie, Dyspnoe, Schwindel, Leistungsminderung
	Granulozytopenie	Bei Hypo- oder Hyperleukozytose oder normal hohen Gesamtleukozytenzahlen im Blutbild: Fieber, Infektneigung / Infektionen
	Thrombozytopenie	Blutungsneigung, Hämatomneigung, Petechien, Blutungen
Sekundäre lymphatische Organe	Lymphomegalie	Lymphknotenschwellungen, dadurch mögliche Beeinträchtigung anderer Organe
	Splenomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominale Schmerzen
	Mediastinaltumor	Atembeschwerden
Leber	Hepatomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominale Schmerzen
Periphere Zirkulation	Leukozytose	-
Knochen und Gelenkbefall		Knochen- und Gelenkschmerzen
Zentralnervensystem (ZNS)	Neurologische Störungen	Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krämpfe, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühl, Beeinträchtigung des Sehvermögens
Quelle: DGHO 2018; Larson und Anastasi 2008		

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

Untersuchungen zur Feststellung des ALL-Subtyps und chromosomaler Aberrationen an. Die Diagnose wird bestätigt, wenn das Knochenmark  $\geq 20\%$  Lymphoblasten enthält (NCCN 2018). Die Diagnose führt stets zur umgehenden stationären Aufnahme im Krankenhaus.

Die ALL ist eine aggressive Erkrankung mit sehr schlechter Prognose. Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ist insbesondere bei Erwachsenen schlecht: Die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt, basierend auf der Auswertung von Daten verschiedener deutscher Tumorregister, bei Erwachsenen im Alter von 15 bis 69 Jahren bei 43,4 % (Pulte et al. 2014).

Die Prognose für Patienten, die mit derzeit verfügbaren Therapien behandelt werden, hängt von einer Reihe von Faktoren ab: Die meisten Langzeitüberlebenden einer ALL im Erwachsenenalter weisen etablierte positive prognostische Faktoren auf, einschließlich jüngerer Alter, kürzere Zeit bis zur Komplettremission (CR), längere Dauer der CR, späteres Rezidiv, günstiges zytogenetisches Profil und niedrigere Anzahl weißer Blutkörperchen (Gökbuget et al. 2012b; NCCN 2018; Oriol et al. 2010; Tavernier et al. 2007; Thomas et al. 1999; Thomas und Le 2003). Die aktuell gültigen Prognosefaktoren der deutschen ALL-Studiengruppe GMALL sind in Tabelle 3-B zusammengefasst. Eine MRD ist dabei der wichtigste unabhängige negative prognostische Faktor in Bezug auf die Überlebens- und Rückfallwahrscheinlichkeit bei der ALL.

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

Kategorie	Risikofaktor
Hohe Leukozytenzahl	> 30.000/ $\mu$ l
Subtyp	pro B
Späte komplette Remission (CR)	> 3 Wochen (nach Induktion II)
Zytogenetische / molekulare Aberrationen	t(9;22) - <i>BCR-ABL</i> t(4;11) - <i>KMT2A-AFF1</i> Komplex aberranter Karyotyp
Minimale Resterkrankung (MRD)	MRD-Niveau über $10^{-4}$ nach Frühkonsolidation MRD-Anstieg über $10^{-4}$ nach vorheriger molekularer CR
CR: Komplette Remission; MRD: Minimale Resterkrankung; t: Translokationen Quelle: Bassan et al. 2009; DGHO 2018; Hoelzer et al. 2016, adaptiert	

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

Die in Deutschland für die klinische Praxis gebräuchliche Klassifikation der ALL ist die an immunologischen Subtypen orientierte Klassifikation nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

ALL wird grob entweder in B-Zell- oder T-Zell-Typen unterteilt, basierend auf den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, von denen die entarteten Zellen abstammen; ungefähr  $\frac{3}{4}$  der ALL-Fälle bei Erwachsenen betreffen die B-Zellen (DGHO 2018). Diese Abstammung wird als Immunphänotyp durch die durchflusszytometrische Bestimmung

charakteristischer Zelloberflächenmarker nachgewiesen. Die B-Zell-ALL wird darüber hinaus nach Subtyp definiert, entweder als ALL unreifer B-Zellen (B-Vorläufer-ALL [B-Cell Precursor ALL, BCP-ALL]) oder als reife B-ALL; bei ungefähr 95 % aller B-Zell-ALL-Fälle handelt es sich um eine B-Vorläufer-ALL (Abbildung 3-1) (DGHO 2018).

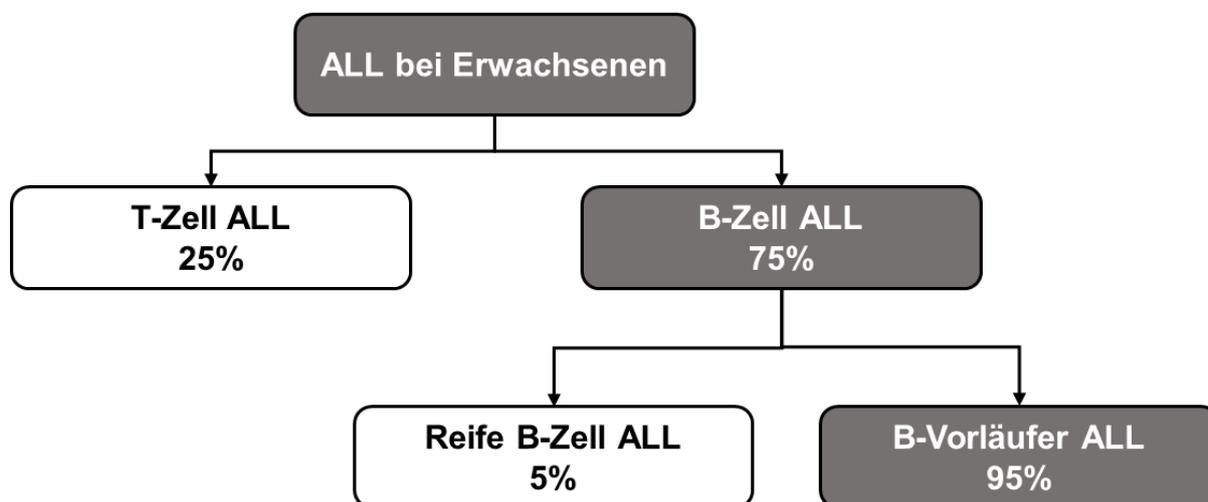


Abbildung 3-1: ALL-Subtypen

Quelle: Eigene Abbildung in Anlehnung an DGHO Leitlinie ALL 2018 (DGHO 2018)

Die B-Vorläufer-ALL umfasst die Subtypen pro-B-ALL, common B-ALL und prä-B-ALL (Tabelle 3-C) (DGHO 2018; GMALL 2017). 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. Mit einer Inzidenz von 30 bis 50 % innerhalb der B-Vorläufer-ALL ist das Auftreten des Philadelphia-Chromosoms die häufigste wiederkehrende Aberration bei der ALL (DGHO 2018). Die hier betrachtete Zielpopulation, bei der es sich um Ph<sup>-</sup> Patienten handelt, stellt mit 50 bis 70 % die deutlich größere Patientengruppe innerhalb der B-Vorläufer-ALL dar.

Tabelle 3-C: 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	70 bis 72 %	
<i>pro-B</i>	11 bis 20 %	t(4v;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>	
ALL: Akute lymphatische Leukämie; t: Translokationen Quelle: DGHO 2018; GMALL 2017, adaptiert		

### Minimale Resterkrankung (MRD) im klinischen Kontext

Unter minimaler Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) versteht man das Vorliegen leukämischer Zellen im Knochenmark, die mithilfe herkömmlicher morphologischer Methoden nicht nachgewiesen werden können.

Bei Diagnosestellung einer ALL liegt eine Gesamtzahl von ca.  $10^{10}$  bis  $10^{12}$  malignen Zellen im Körper des Patienten vor, was einer Tumormasse von 10 g bis 1 kg entspricht. 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 2018). Als Therapieansprechen bzw. komplette Remission (CR) gilt eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter 5 % im Knochenmark, ohne Nachweis von Blasten im peripheren Blut und ohne Nachweis einer extramedullären Erkrankung (Bassan et al. 2009; DGHO 2018; NCCN 2018). Das Erreichen einer CR bei akuten Leukämien entspricht somit der Reduktion des Tumorzellanteils unter die Nachweisgrenze zytomorphologischer Untersuchungsmethoden.

Eine komplette Remission ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer kompletten Eradikation aller malignen Zellen, sondern lediglich ein technisch bedingter Grenzwert der Nachweisbarkeit. Trotz kompletter Remission können noch bis zu 10 Milliarden ( $10^{10}$ ) residuelle Leukämiezellen vorhanden sein (vgl. Abbildung 3-2).

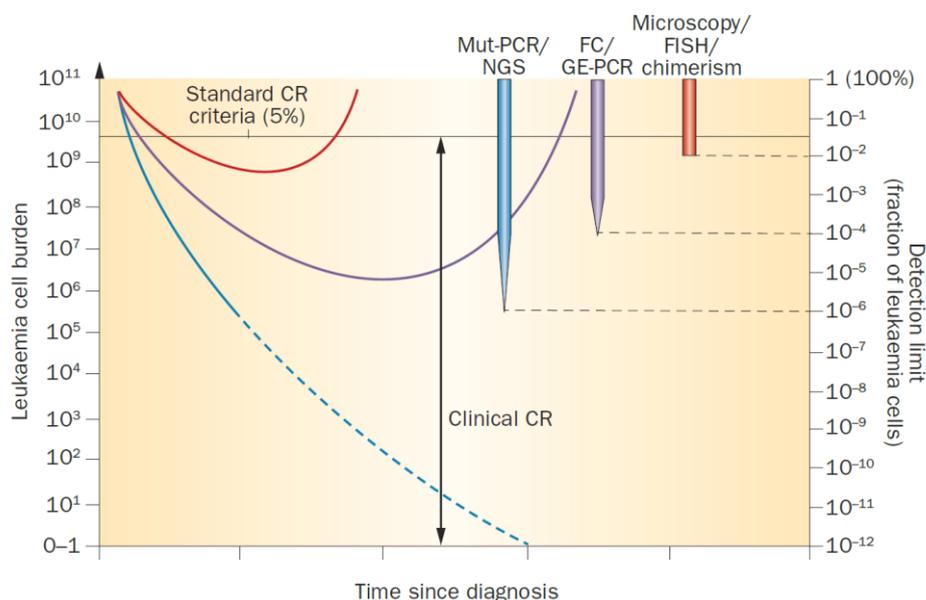


Abbildung 3-2: Nachweisgrenzen verschiedener Analysemethoden im Vergleich zur traditionellen klinischen CR und dabei jeweils mögliche residuelle Tumorlast

CR: Komplette Remission; FC: Durchflusszytometrie; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; GE-PCR: PCR für überexprimierte Gene; MRD: minimale Resterkrankung; Mut-PCR: PCR für Fusionsgene und somatische Mutationen; NGS: Next-Generation Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion

Quelle: Hourigan und Karp 2013

Mittels Polymerase-Kettenreaktion oder Durchflusszytometrie ist eine erheblich sensitivere Untersuchung des Therapieansprechens möglich, mit einer Nachweisgrenze von einer Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen oder darunter ( $\leq 10^{-4}$ , d.h. 0,01 %) (Brüggemann et al. 2012b; van der Velden et al. 2003). Bei Patienten in hämatologischer Komplettremission, bei denen mit diesen sensitiven Methoden dennoch leukämische Zellen nachgewiesen werden können, liegt eine minimale Resterkrankung vor (vgl. Abbildung 3-3).

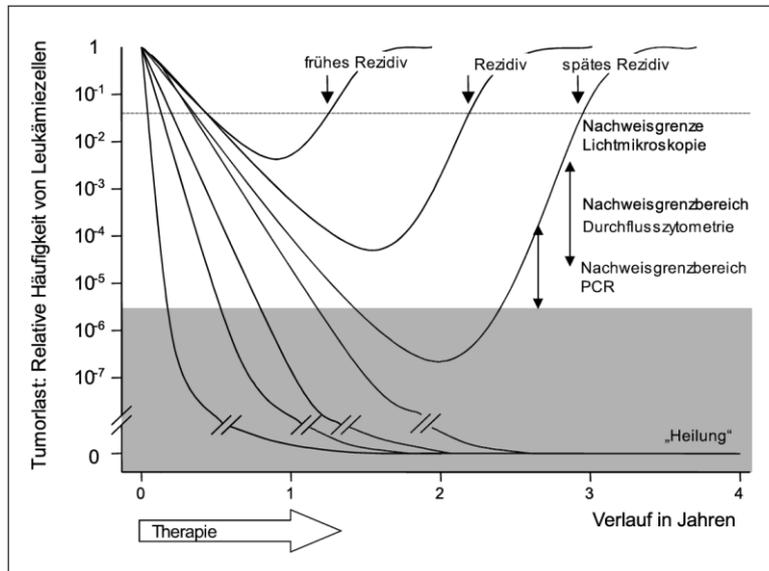


Abbildung 3-3: MRD-Nachweisgrenzen und MRD-Verläufe bei Leukämien

PCR: Polymerase-Kettenreaktion

Quelle: Raff et al. 2004

Dies wird auch als positiver MRD-Status bezeichnet. Die Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze ist definiert als negativer MRD-Status (molekulare Remission, MRD-Negativität) (Brüggemann et al. 2010). Die Sensitivität der Nachweismethode sollte mindestens bei  $10^{-4}$  liegen (DGHO 2018).

Die meisten Patienten mit ALL (80 bis 90 %) erreichen nach der Standard-Erstlinien-Chemotherapie eine hämatologische Komplettremission (Gökbuget 2017b). Etwa jeder dritte dieser Patienten weist jedoch immer noch eine MRD auf (Gökbuget et al. 2012a; Holowiecki et al. 2008; Ribera et al. 2014). Das Vorliegen einer MRD ist der wichtigste unabhängige negative prognostische Faktor für Rezidive und Überleben bei ALL. Das optimale Behandlungsziel ist daher die Beseitigung der MRD (DGHO 2018; Hoelzer et al. 2016). Bei MRD-Nachweis wird gemäß aktuell gültiger Leitlinien die Durchführung einer zielgerichteten Therapie empfohlen, um ein Frührezidiv zu vermeiden und die Ergebnisse der alloHSZT zu verbessern (DGHO 2018; NCCN 2018). Hierfür ist für die B-Vorläufer-ALL Blinatumomab zugelassen.

Die quantitative Messung der MRD zur Überwachung des Therapieansprechens sowie in der Nachsorge ist zentraler Bestandteil der ALL-Therapie. International gültige Empfehlungen zu den technischen Mindestanforderungen zur Beurteilung der MRD wurden 2008 erarbeitet

(Brüggemann et al. 2010). In Deutschland gehört die Feststellung des MRD-Status mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Analysen, die in zentralen Referenzlaboren nach Verfahren der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) durchgeführt wird, zu festgelegten Zeitpunkten während der Therapie zum Versorgungsstandard (DGHO 2018; Kompetenznetz Leukämie 2003). Die Beurteilung erfolgt während Induktion 1 (Tag 11), nach Induktion 1 (Tag 24 oder 26), nach Induktion 2 (Tag 46), vor Konsolidierung 1 (Tag 71), nach Konsolidierung 1 (Woche 16) und zu weiteren Zeitpunkten während der Konsolidierungsbehandlung (Woche 22, 30, 52; danach 4-monatlich bis Woche 104); wesentliche Zeitpunkte sind Tag 71 und Woche 16. Auch nach Ende der Therapie können weiterhin bis zu fünf Jahre nach Erstdiagnose Rezidive auftreten, anschließend nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab. Weitere regelmäßige Blutbild- und Knochenmarkkontrollen sind dazu erforderlich. MRD-Untersuchungen sollten daher im ersten Jahr nach Therapieende noch dreimonatlich, im folgenden Jahr halbjährlich durchgeführt werden, um ggf. auftretende molekulare Rezidive zu detektieren (DGHO 2018).

### Therapie der ALL

Die Behandlung bei Neudiagnose einer ALL, bei der eine hochdosierte Chemotherapie eingesetzt wird, gehört zu den komplexesten und intensivsten Ansätzen aller Krebsbehandlungen (NCCN 2018). Der Ablauf der Chemotherapie erfolgt in mehreren Phasen, die wiederum in Zyklen unterteilt werden. Die erste Phase wird als Induktionstherapie bezeichnet, die zweite ist die Konsolidierungstherapie (auch Intensivierungstherapie genannt). Die dritte Phase ist die Erhaltungstherapie. Die Therapie ist dabei abhängig vom Risikoprofil (Hochrisiko oder Standardrisiko) des Patienten. Insgesamt wird eine Polychemotherapie über ca. 2,5 Jahre verabreicht (Abbildung 3-4) (DGHO 2018; Gökbuget 2017b).

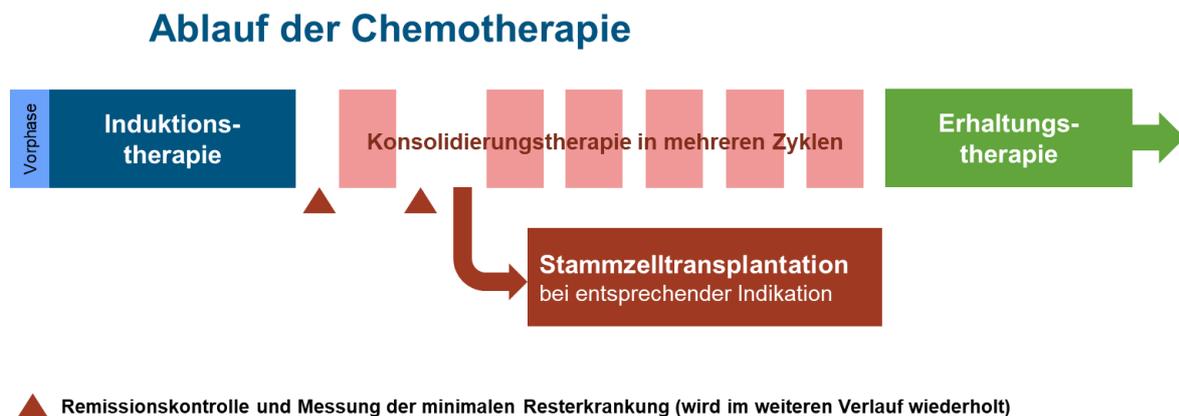


Abbildung 3-4: Ablauf der ALL-Therapie

Quelle: Gökbuget et al. 2016a

Die Induktionstherapie besteht aus einer besonders intensiven Chemotherapie, in der mehrere Arzneimittel zum Einsatz kommen. Sie zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit die Mehrzahl der Leukämiezellen zu vernichten, das heißt, eine Remission herbeizuführen. Bei allen Patienten sollte eine Vorphase-Therapie zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms durchgeführt werden, häufig verwendete Arzneimittel sind hierbei Dexamethason und Cyclophosphamid. Standardarzneimittel für die eigentliche Induktionstherapie sind in Deutschland Vincristin und

Dexamethason in Kombination mit einem Anthrazyklin-Derivat (meist Dauno- / Doxorubicin). Zusätzlich wird Asparaginase in der Induktionstherapie eingesetzt. In Induktionsphase II erfolgt die Zugabe weiterer Arzneimittel (z. B. Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin, Methotrexat). Die Induktionstherapie erstreckt sich über einen Zeitraum von ca. sechs bis sieben Wochen (DGHO 2018; Gökbuget 2017b; Yiallourous 2018). Die kumulative CR-Rate nach der Induktionstherapie beträgt bei der ALL des Erwachsenen abhängig vom Alter etwa 80 bis 90 % (Gökbuget 2017b).

Die darauf folgende, etwa zwei bis vier Monate dauernde Konsolidierungs- und Intensivierungstherapie hat das Ziel, durch den Einsatz anderer Arzneimittelkombinationen weitere Leukämiezellen bzw. eine minimale Resterkrankung, die in etwa 20 bis 30 % der Fälle mit Ph-B-Vorläufer-ALL trotz Erreichens einer kompletten Remission noch messbar ist, zu vernichten und die Remission zu erhalten (Gökbuget et al. 2012a; Holowiecki et al. 2008; Ribera et al. 2014). Ein wichtiger Bestandteil dieser Therapiephase ist die vorbeugende (präventive) Behandlung des ZNS mittels intrathekaler Chemotherapie, unter Umständen zusätzlich durch eine Strahlentherapie des Kopfes. Diese Behandlung soll verhindern, dass sich Leukämiezellen im Gehirn oder Rückenmark ansiedeln oder weiter ausbreiten. Während der zyklischen Konsolidationstherapie kommen wechselnde Substanzen zum Einsatz, insbesondere hochdosiertes Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin, eine erhöhte Dosisintensität für Asparaginase sowie die Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion). Unter dem Begriff der Konsolidierungstherapie wird auch die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) subsummiert. Diese wird insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risikostatus oder MRD nach Konsolidierung I eingesetzt. Voraussetzungen einer alloHSZT sind ein geeignetes biologisches Alter, die Verfügbarkeit eines Knochenmarkspenders sowie das Erreichen einer CR, d. h. die Vernichtung eines Großteils der Leukämiezellen durch die vorherige Chemotherapie (DGHO 2018; Yiallourous 2018).

Nach einer einheitlichen Induktions- und ersten Konsolidationstherapie erfolgt die Therapie risikoadaptiert. Patienten mit Hoch- und Höchstisiko werden einer alloHSZT zugeführt, während bei Patienten mit Standardrisiko eine Chemotherapie, bestehend aus Zytostatika-Kombinationen, die in hoher Dosierung verabreicht werden, mit alternierenden Konsolidationszyklen über ein Jahr fortgeführt wird. Ziel ist, die Leukämiezellen vollständig zu zerstören und so das Risiko eines Krankheitsrückfalls zu minimieren. Standardrisiko-Patienten mit schlechtem Therapieansprechen, bei denen eine Intensivierung mittels alloHSZT sinnvoll erscheint, werden anhand des MRD-Verlaufs identifiziert. Aufgrund der großen prognostischen Bedeutung der MRD auch für die HSZT soll gemäß der aktuellen Leitlinie der DGHO bei Patienten, die nach Konsolidation I ein molekulares Therapieversagen zeigen, unabhängig von der Risikogruppe vor der SZT eine zielgerichtete Therapie durchgeführt werden, um ein Frührezidiv zu vermeiden und die Ergebnisse der SZT zu verbessern (DGHO 2018). Hierfür steht für die B-Vorläufer-ALL als einzige in dieser Indikation zugelassene Substanz Blinatumomab zur Verfügung.

An diese Therapiephase schließt sich zuletzt eine Erhaltungs- oder Dauertherapie an, die darauf ausgerichtet ist, durch eine möglichst lange Therapiedauer all jene Leukämiezellen zu

vernichten, die trotz der intensiven Behandlung überlebt haben. Sie besteht aus einer mildereren Chemotherapie (in der Regel mit Mercaptopurin und Methotrexat) und erfolgt vorwiegend ambulant; das heißt, der Patient kann während dieser Therapiephase wieder zu Hause sein und, falls der Gesundheitszustand es zulässt, auch wieder das Berufsleben fortsetzen. Die Dauertherapie wird so lange durchgeführt, bis die vorgesehene Gesamt-Therapiedauer von ca. 2,5 Jahren erreicht ist (DGHO 2018; Yiallourous 2018).

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

Tabelle 3-D: Therapieschema der ALL

Induktionstherapie	Postremissionstherapien	
	Konsolidierungstherapie	Erhaltungstherapie <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vincristin und Dexamethason mit Anthrazyklin-Derivat (Dauno- / Doxorubicin)</li> <li>Mit Zugabe von:</li> <li>• Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin und Methotrexat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexat</li> <li>• Hochdosis-Cytarabin</li> <li>• Asparaginase</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>• Hyper-CVAD: Hyper-fraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason</li> <li>Abwechselnd mit:</li> <li>• Hochdosis-Methotrexat, Cytarabin und ggf. Rituximab (für CD20-positive Erkrankung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reinduktion</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• alloHSZT</li> </ul>		
<p>CD: Cluster of Differentiation; CVAD: Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason; alloHSZT: Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen</p> <p>a: Für Patienten, die keine HSZT erhalten haben bzw. keine Verlaufsbeobachtung des MRD-Status durchgeführt wurde. Die Erhaltungstherapie wird für ca. 2 bis 3 Jahre durchgeführt.</p> <p>Aufgrund der hohen Varianz der möglichen Therapieregime sind die aufgeführten Therapien für die Behandlung der ALL nicht vollumfänglich aufgeführt.</p> <p>Quelle: DGHO 2018; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2018, adaptiert</p>		

Bei Patienten mit r/r ALL gilt als Hauptziel das Erreichen einer kompletten Remission und eine anschließende HSZT. Daher wird durch eine erneute Induktionstherapie (diese wird auch Salvage-Therapie genannt) zunächst eine zweite Remission angestrebt, an die sich, wenn Alter und Allgemeinzustand es erlauben und wenn ein Spender gefunden werden kann, eine HSZT anschließt. Bei der Therapieentscheidung spielen Subtyp, Dauer der ersten Remission, Alter, Spenderverfügbarkeit, verfügbare Zielstrukturen, Therapiephase oder Befallsmuster eine Rolle. Zur Behandlung von Frührezidiven und eines therapierefraktären Rezidivs der B-Vorläufer-ALL werden mit Standardchemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt als mit einer Immuntherapie, z. B. mit Blinatumomab (DGHO 2018; Kantarjian et al. 2017). Bei Frührezidiven sollte ein Subgruppen-adaptiertes Vorgehen unter Einschluss zielgerichteter Substanzen wie Blinatumomab verfolgt werden. Bei Spätrezidiven steht als erste

Therapieoption eine Wiederholung der initial wirksamen Induktionstherapie zur Verfügung. Auch extramedulläre Rezidive der ALL (z. B. ZNS, Hoden) werden mit intensiver systemischer Therapie gefolgt von einer SZT behandelt. Bei Patienten mit einem molekularen Rezidiv sind ebenfalls eine Salvagetherapie bzw. der frühzeitige Einsatz von zielgerichteten Therapien wie Blinatumomab und eine HSZT indiziert.

### **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 ALL bei Erwachsenen betrifft Personen im erwerbsfähigen Alter: Nach Daten aus Registern liegt das mediane Alter bei Diagnose zwischen 38 und 54 Jahren (Juliussen et al. 2010; Pulte et al. 2013). Wenn Erwachsene an ALL versterben, sterben sie durchschnittlich 23 bis 39 Jahre zu früh. Die aufgrund der ALL verlorenen Lebensjahre (Years of Life Lost, YLL) übersteigen bei weitem jene anderer, häufigerer maligner Erkrankungen. In Deutschland werden die verlorenen Lebensjahre aufgrund von ALL bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr Jahre als beim Non-Hodgkin-Lymphom (13 Jahre), bei Krebserkrankungen der Prostata (6 Jahre), der Lunge (12 Jahre) oder der Brust (14 Jahre) (Katz et al. 2015).

#### ***Krankheitslast bei minimaler Resterkrankung (MRD)***

Trotz intensiver Induktions-/Konsolidierungstherapie mit hämatologischen Komplettremissionsraten (CR) von 80 % bis 90 % weisen ca. 30 % aller erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer B-Vorläufer-ALL eine minimale Resterkrankung (MRD) auf (Gökbuget et al. 2012a; Holowiecki et al. 2008; Ribera et al. 2014). Eine MRD-Persistenz bzw. ein MRD-Rezidiv sind als Resistenz gegenüber einer Standard-Chemotherapie zu deuten.

Patienten mit B-Vorläufer-ALL in hämatologischer CR mit MRD weisen im Vergleich zu Patienten ohne MRD ein deutlich erhöhtes hämatologisches Rezidiv- und Sterberisiko auf (Gökbuget et al. 2012a). Hämatologische Rezidive sind mit einem unmittelbaren Sterberisiko, einer weiteren Absenkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQL) und erheblichen Kosten verbunden (Barlev et al. 2016; Boluda et al. 2016; Dombret et al. 2016; Graux et al. 2016; Kreuzer et al. 2015; Pagano et al. 2015). Obwohl eine HSZT für geeignete Patienten mit B-Vorläufer-ALL eine Behandlungsoption darstellt, ist das Risiko, dass die HSZT versagt (d. h., ein hämatologisches Rezidiv auftritt) bei Patienten mit MRD signifikant größer (Abbildung 3-5) (Bar et al. 2014; Bassan et al. 2014; Sanchez-Garcia et al. 2013; Spinelli et al. 2007).

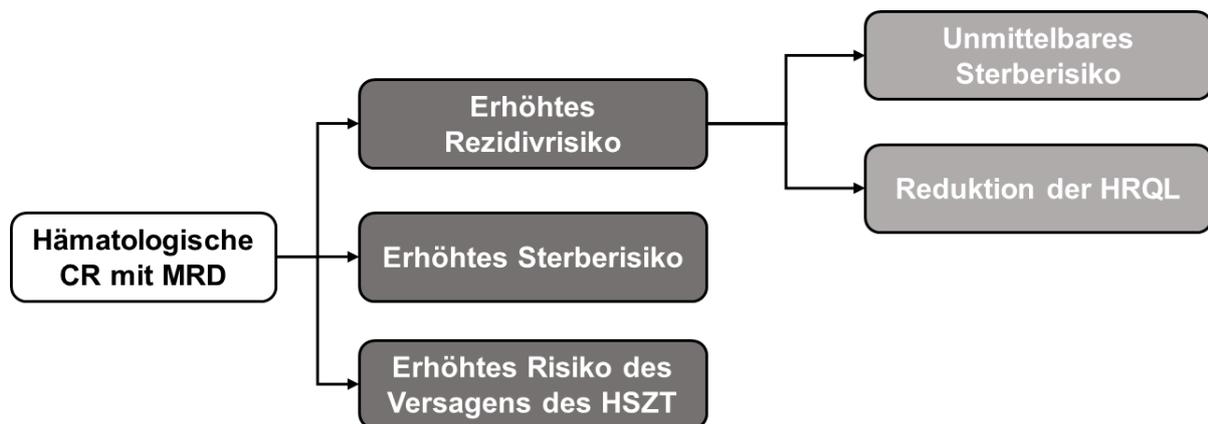


Abbildung 3-5: Konsequenzen einer MRD bei B-Vorläufer-ALL

Verglichen mit erwachsenen B-Vorläufer-ALL-Patienten in hämatologischer CR und ohne MRD.

CR: Komplettremission; HRQL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life); HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)

Quelle: Die schematische Darstellung basiert auf publizierten Evidenzdaten (Bar et al. 2014; Barlev et al. 2016; Bassan et al. 2014; Boluda et al. 2016; Bryant et al. 2015; Dombret et al. 2016; Gökbuget et al. 2012a; Graux et al. 2016; Kreuzer et al. 2015; Pagano et al. 2015; Sanchez-Garcia et al. 2013; Spinelli et al. 2007).

### ***MRD ist mit einem erhöhten Rezidiv- und Sterberisiko verbunden***

MRD trägt durch eine signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos zu einer vorzeitigen Mortalität durch ALL bei. In einer großen deutschen multizentrischen Studie der GMALL betrug die Wahrscheinlichkeit, nach fünf Jahren eine hämatologische CR rezidivfrei aufrechtzuerhalten, bei Patienten mit MRD nach Erstlinien-Chemotherapie 35 %, verglichen mit 74 % bei Patienten ohne MRD ( $p < 0,0001$ ; Abbildung 3-6) (Gökbuget et al. 2012a).

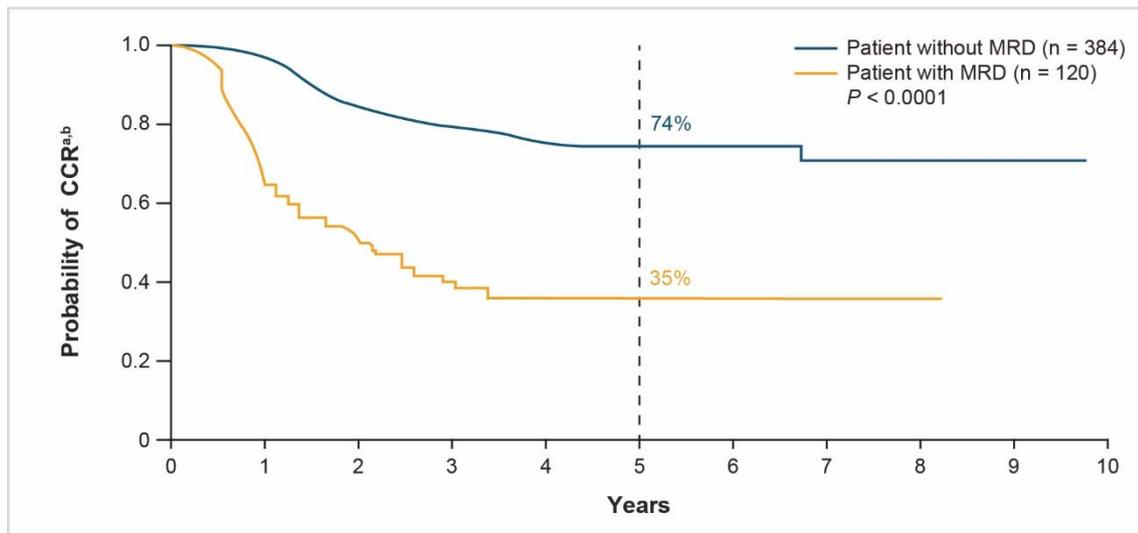


Abbildung 3-6: Anhaltende hämatologische Komplettremission ohne Rezidiv bei Patienten mit und ohne MRD

Die Wahrscheinlichkeit einer kontinuierlichen hämatologischen Komplettremission (CCR) wurde ab dem Datum, an dem eine hämatologische Komplettremission erzielt wurde, bis zum Rezidivdatum oder dem Datum der letzten Nachbeobachtung berechnet. Einschließlich Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten

Quelle: Gökbuget et al. 2012a

In der gleichen Studie wiesen Patienten mit MRD zudem ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben (OS) auf, als Patienten ohne MRD: Die Überlebenschancen nach fünf Jahren betrug 42 % versus 80 % ( $p = 0,0001$ ; Abbildung 3-7) (Gökbuget et al. 2012a). Die minimale Resterkrankung ist somit ein unabhängiger prognostischer Faktor bei ALL und verdoppelt das hämatologische Fünf-Jahres-Rezidiv- oder Sterberisiko.

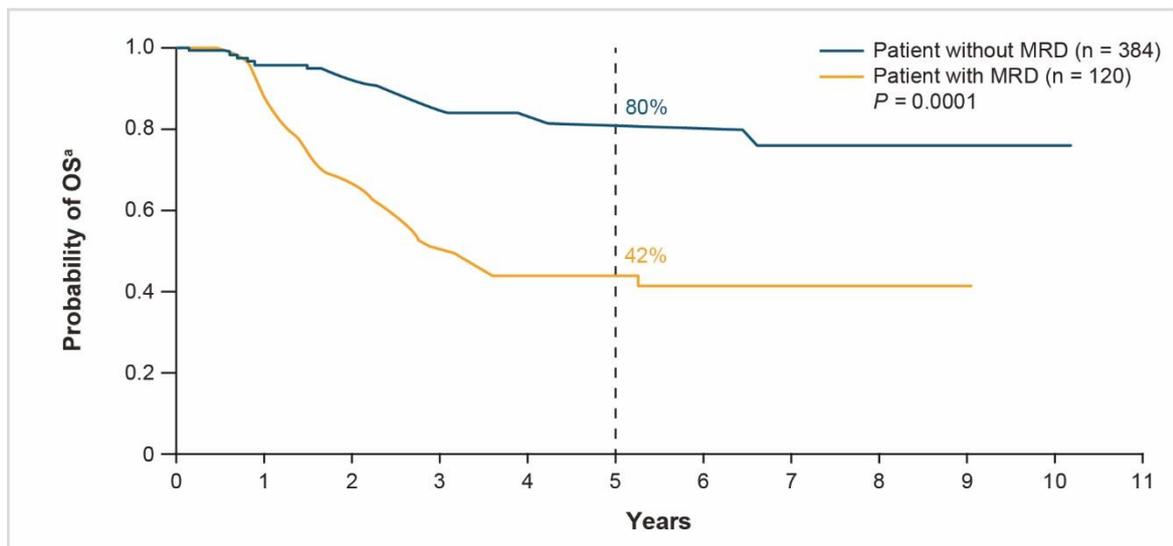


Abbildung 3-7: Gesamtüberleben mit und ohne MRD

Schließt Patienten ein, die eine Stammzelltransplantation erhielten.

OS: Gesamtüberleben

Quelle: Gökbuget et al. 2012a

Eine literaturbasierte Meta-Analyse der Beziehung zwischen MRD und klinischen Outcomes (ereignisfreies Überleben [EFS] und OS) hat den klinischen Nutzen des Erreichens einer hämatologischen CR ohne MRD bei ALL bestätigt (Berry et al. 2017). Die Analyse von Daten aus 16 Studien mit 2.065 erwachsenen Patienten mit ALL zeigte für Patienten ohne MRD im Vergleich zu Patienten mit MRD eine 72 %-ige Reduktion des Risikos bezüglich des ereignisfreien Überlebens (HR 0,28; 95 % Glaubwürdigkeitsintervall nach Bayes [Bayesian Credible Interval, BCI] 0,24, 0,33) (Abbildung 3-8). Nach zehn Jahren waren 64 % der Patienten ohne MRD ereignisfrei, verglichen mit 21 % der Patienten mit MRD. Die Daten zeigen zudem einen erheblichen Überlebensvorteil: in fünf Studien mit 806 erwachsenen ALL-Patienten war die MRD-Negativität mit einer 72 %-igen Reduktion des Sterberisikos verbunden (HR 0,28; 95 % BCI 0,20, 0,39); nach zehn Jahren lebten noch 60 % der Patienten ohne MRD, verglichen mit 15 % der Patienten mit MRD (Abbildung 3-9). Der positive Effekt der Eradikation der MRD war über eine Reihe von Subgruppen hinweg konstant, darunter Patienten mit B-Zell-ALL.

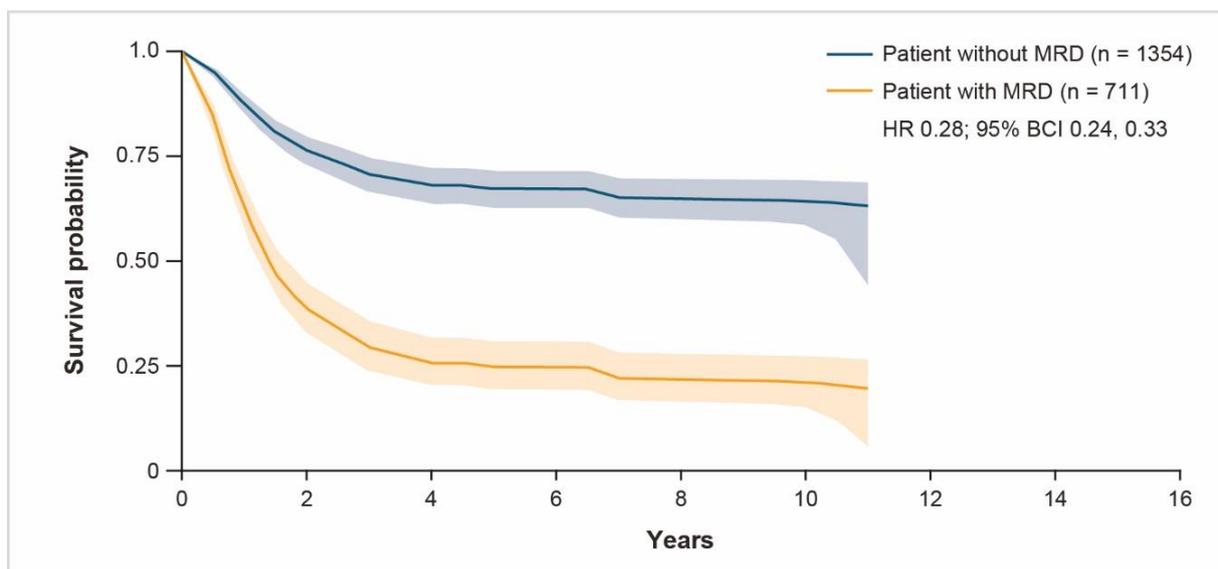


Abbildung 3-8: Ereignisfreies Überleben mit und ohne MRD (Meta-Analyse)

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der hierarchischen Bayes-Analysen; die Schattierungen zeigen für die jeweilige Kurve das 95 % BCI der mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit zum entsprechenden Zeitpunkt der Nachbeobachtung an.

BCI: Glaubwürdigkeitsintervall nach Bayes; HR: Hazard Ratio

Quelle: Berry et al. 2017

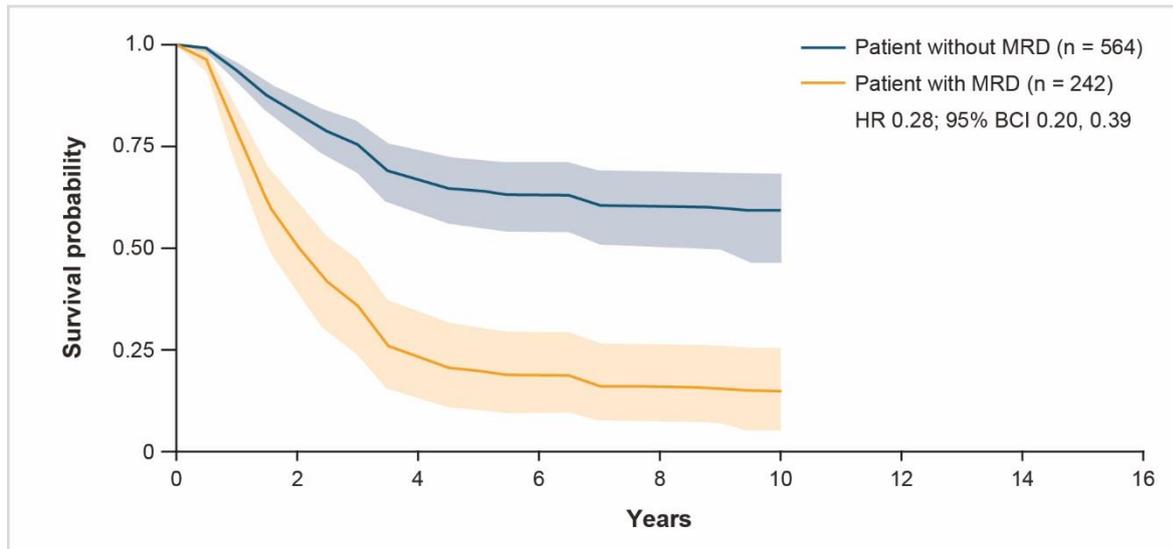


Abbildung 3-9: Gesamtüberleben mit und ohne MRD (Meta-Analyse)

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der hierarchischen Bayes-Analysen; die Schattierungen zeigen für die jeweilige Kurve das 95 % BCI der mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit zum entsprechenden Zeitpunkt der Nachbeobachtung an.

BCI: Glaubwürdigkeitsintervall nach Bayes; HR: Hazard Ratio.

Quelle: Berry et al. 2017

Zudem stützt eine systematische Literaturrecherche zu Studien, die Outcomes hinsichtlich des Überlebens in Bezug auf den MRD-Status angeben, die Beziehung zwischen der MRD und ungünstigen Outcomes bei ALL (PRMA Consulting 2016). In zahlreichen weiteren Studien wurde ein erhöhtes Rezidiv- oder Sterberisiko bei Patienten mit MRD im Vergleich zu Patienten ohne MRD beobachtet (Bassan et al. 2009; Bassan et al. 2014; Beldjord et al. 2014; Brüggemann et al. 2006; Holowiecki et al. 2008; Mortuza et al. 2002; Nagafuji et al. 2013; Pane et al. 2005; Patel et al. 2010; Ravandi et al. 2013; Ravandi et al. 2016; Ribera et al. 2014; Rytting et al. 2014; Salah-Eldin et al. 2014; Salek et al. 2016; Weng et al. 2013).

### ***MRD ist mit einem erhöhten Risiko eines Versagens der HSZT verbunden***

MRD-positive Patienten vor einer HSZT weisen nach der Transplantation wesentlich ungünstigere Outcomes auf, als Patienten ohne MRD. So haben Patienten mit minimaler Resterkrankung drei Jahre nach der Transplantation ein mindestens 70 % höheres Rezidiv- und Sterberisiko als Patienten ohne minimale Resterkrankung (Abbildung 3-10, Abbildung 3-11) (Bar et al. 2014; Bassan et al. 2014; Sanchez-Garcia et al. 2013; Spinelli et al. 2007).

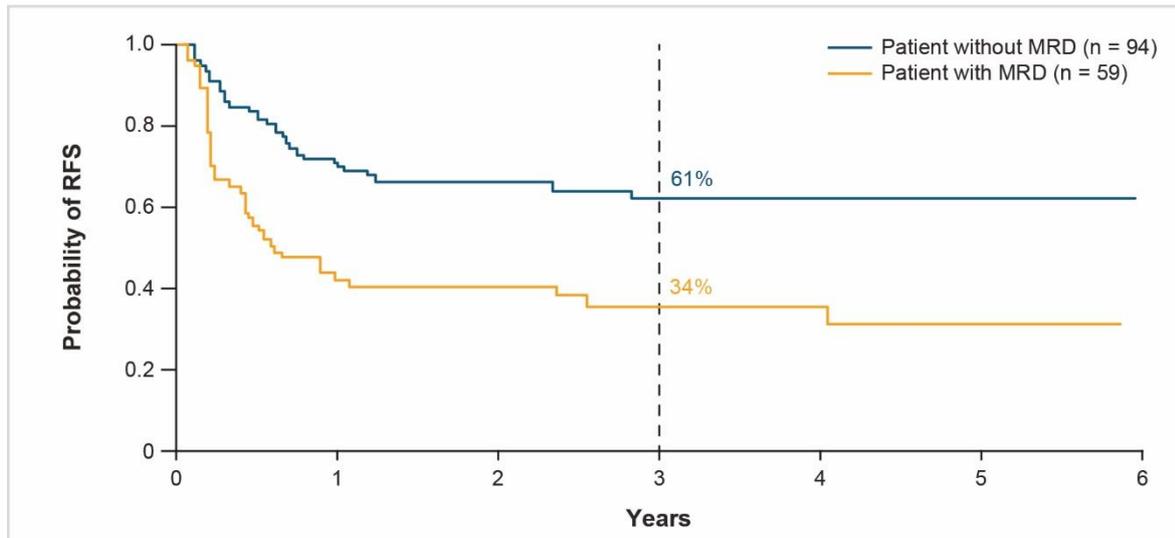


Abbildung 3-10: Rezidivfreies Überleben nach HSZT, mit und ohne MRD

HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; RFS: rezidivfreies Überleben

Quelle: Bar et al. 2014

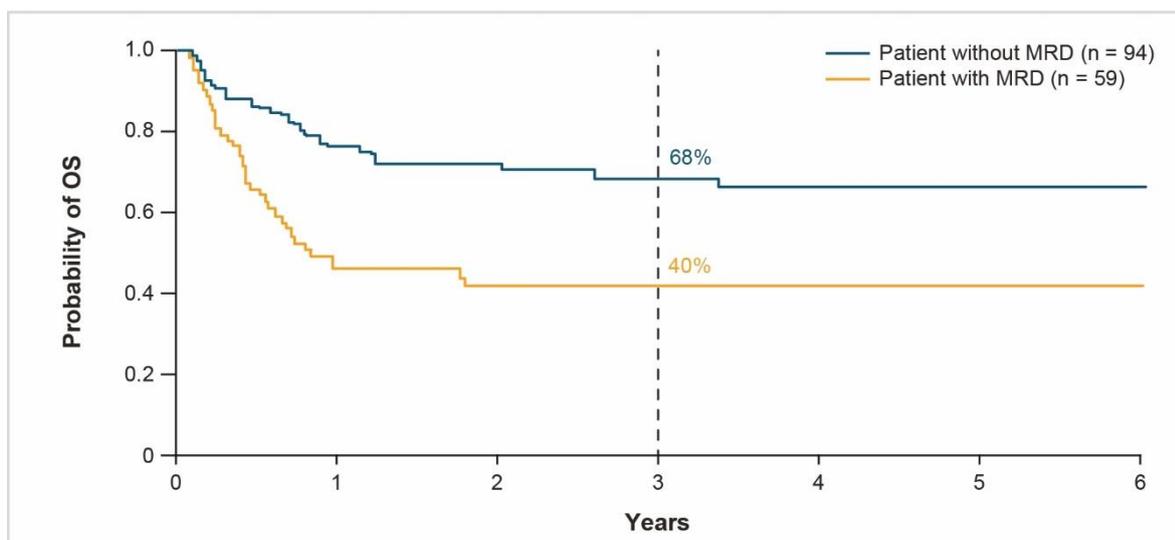


Abbildung 3-11: Gesamtüberleben nach HSZT, mit und ohne MRD

HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; OS: Gesamtüberleben

Quelle: Bar et al. 2014

Trotzdem gilt die HSZT bei diesen Patienten aufgrund des andernfalls hohen Rezidivrisikos als geeignete Behandlungsoption (DGHO 2018; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2018). Die aktuellen NCCN- und DGHO-Leitlinien empfehlen jedoch vor der HSZT die Reduzierung bzw. Beseitigung von MRD mit zielgerichteten Arzneimitteln wie z. B. Blinatumomab (DGHO 2018; NCCN 2018). Solche Behandlungen können die Ergebnisse der HSZT verbessern oder sogar die Notwendigkeit einer HSZT hinauszögern oder eliminieren (Brown 2018).

***B-Vorläufer-ALL-Patienten, die ein Rezidiv erleiden, sind mit erheblichen klinischen, und persönlichen Belastungen konfrontiert***

Patienten mit ALL, die ein hämatologisches Rezidiv erleiden, sind einem unmittelbaren Sterberisiko ausgesetzt (das mediane Gesamtüberleben beträgt weniger als sechs Monate), ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität sinkt weiter ab, und sie verbringen fast die Hälfte ihrer Zeit in der Klinik. Eine zielgerichtete Therapieoption, die in der Lage ist, das Rezidivrisiko von Patienten mit B-Vorläufer-ALL zu senken, hat in dieser Erkrankungssituation demnach das Potenzial, eine wichtige therapeutische Lücke zu schließen, Patienten vor einer Rezidivsituation mit schlechter Prognose zu bewahren und ein Langzeitüberleben zu ermöglichen.

***Klinische Belastung durch rezidierte oder refraktäre B-Vorläufer-ALL***

Vor der Zulassung von Blinatumomab für die rezidierte Philadelphia-Chromosom-(Ph)-negative B-Vorläufer-ALL war die Prognose für daran erkrankte Patienten schlecht (Lazarus und Advani 2012); das mittlere Gesamtüberleben reichte unter chemotherapiebasierten Salvage-Therapien von 3,3 Monaten bis zu 5,6 Monate, je nach Risikostatus der Patienten (Abbildung 3-12) Gökbuget et al. 2016b. In der Phase-3-Studie TOWER wiesen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer-ALL, die eine Standard-Chemotherapie erhielten, ein medianes Überleben von 4,0 Monaten auf (Kantarjian et al. 2017).

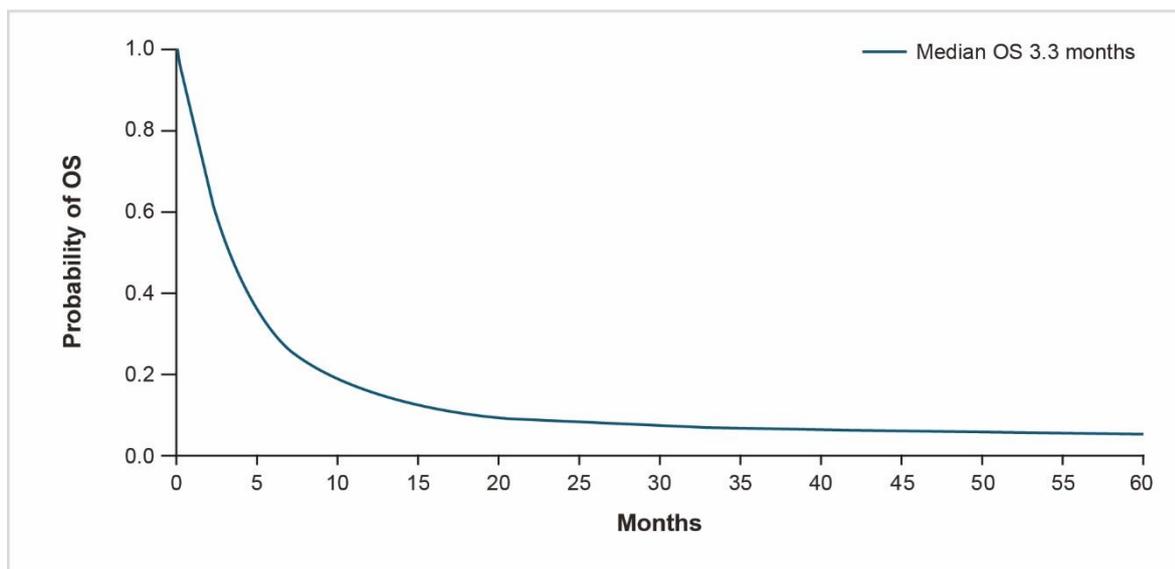


Abbildung 3-12: Überleben erwachsener Patienten mit r/r Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer-ALL.

BCP-ALL: B-Vorläufer-ALL; OS: Gesamtüberleben; Ph<sup>-</sup>: Philadelphia-Chromosom-negativ

Quelle: (Gökbuget et al. 2016b)

***Persönliche Belastung bei r/r B-Vorläufer-ALL***

Erwachsene mit B-Vorläufer-ALL haben aufgrund der schweren Erkrankung und der aggressiven Therapie eine schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität. ALL verursacht eine ganze Reihe an krankheitsbedingten Symptomen, einschließlich Erschöpfung und Lethargie,

Schwächegefühl, Kurzatmigkeit, Infektionen, Schmerzen sowie Blutergüsse und Blutungsneigung (NCCN 2018). Nach Diagnose der Erkrankung stehen für den Patienten längere Klinikaufenthalte und intensive Behandlungen an, deren Nebenwirkungen die körperlichen, sozialen und emotionalen Aspekte der Lebensqualität beeinträchtigen und die alltäglichen Aktivitäten stark beschneiden (Bryant et al. 2015; Danhauer et al. 2013).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nach einem Rezidiv noch weiter eingeschränkt: In der Phase-3-Studie TOWER bei erwachsenen Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL wurde unter Standardchemotherapie zum einen eine deutliche Beeinträchtigung in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 sowie eine Verschlechterung im Zeitverlauf, auch über die meisten Funktions- und Symptomskalen beobachtet (Amgen 2017).

### ***Aktuelle Therapieempfehlungen bei MRD***

Bei der Therapie der ALL besteht das Ziel der Induktions- und Konsolidierungschemotherapie darin, eine hämatologische CR zu erreichen; angesichts der hohen Rezidivrate unter Patienten mit B-Vorläufer-ALL und MRD stellt eine hämatologische CR ohne MRD das optimale Outcome dar (DGHO 2018; Hoelzer et al. 2016). Bei vielen Patienten kann die MRD mit der Erstlinien-Chemotherapie jedoch nicht beseitigt werden: Ungefähr 30 % der Patienten mit hämatologischer CR weisen immer noch eine MRD auf (Bassan et al. 2009; Gökbuget et al. 2012a; Holowiecki et al. 2008). Zudem sind die Chemotherapieregime hoch toxisch; zahlreiche Patienten vertragen möglicherweise keine weitere Intensivierung der Chemotherapie.

Für ALL mit nachweisbarer MRD während oder nach einer intensiven Chemotherapie mit mehreren Wirkstoffen ist keine Standardtherapie definiert (Brüggemann et al. 2012a; van Dongen et al. 2015). Leitlinien empfehlen die alloHSZT (Bassan und Hoelzer 2011; DGHO 2018; Raff et al. 2007). Patienten mit persistierender MRD, bei denen eine HSZT durchgeführt wird, erzielen bessere Ergebnisse als Patienten, die sich keiner HSZT unterziehen (Gökbuget et al. 2012a; van Dongen et al. 1998). Bei vielen Patienten kommt es jedoch trotz fortgesetzter Chemotherapie zu einem Rezidiv, während sie auf die HSZT warten. Auch nach alloHSZT haben Patienten mit hohem MRD-Niveau vor der Transplantation eine ungünstigere Prognose aufgrund einer höheren Rezidivrate (Schrappe 2014; Spinelli et al. 2007).

Die aktuellen NCCN- und DGHO-Leitlinien empfehlen daher bei der Therapie der ALL regelmäßige MRD-Kontrollen sowie bei MRD-Nachweis deren Reduktion bzw. Beseitigung mittels zielgerichteter Arzneimittel. Blinatumomab ist die einzige hierfür zugelassene Therapie (vgl. Abbildung 3-13) (DGHO 2018; NCCN 2018).

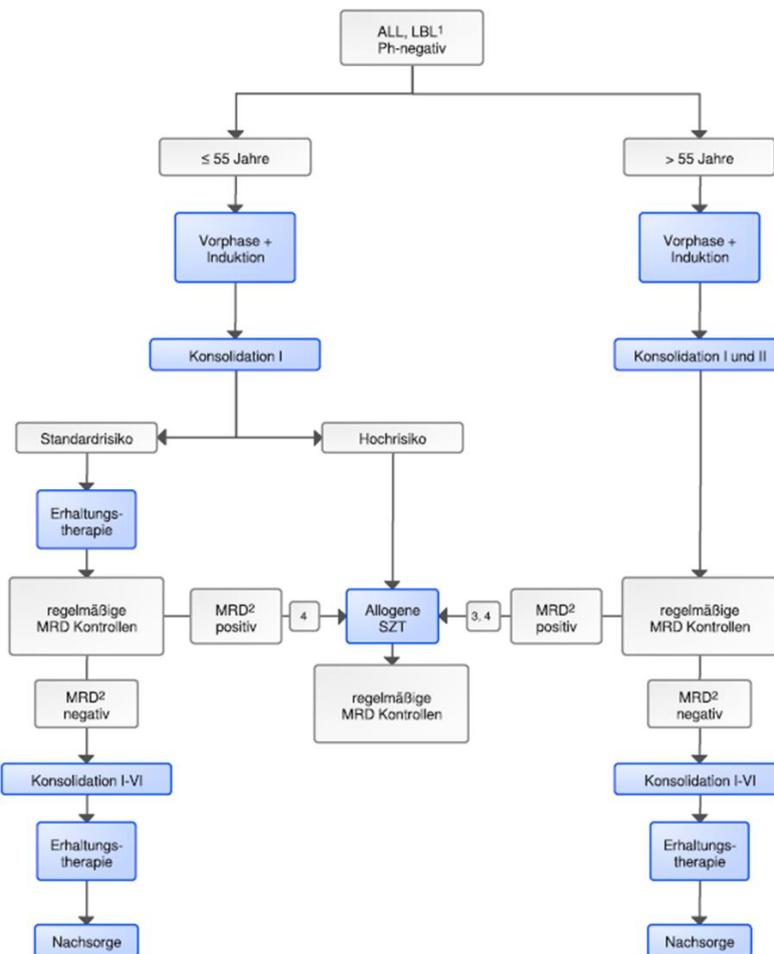


Abbildung 3-13: Therapiestruktur bei Erwachsenen mit Akuter Lymphatischer Leukämie.

Quelle: DGHO 2018.

1: ALL: Akute Lymphatische Leukämie, LBL: Lymphoblastisches Lymphom; 2: MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); 3: optional, individuelle Entscheidung; 4: Reduzierung von MRD mit zielgerichteten Arzneimitteln

### **Zusammenfassung – Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

Die aktuellen chemotherapeutischen Optionen zur Behandlung der B-Vorläufer-ALL sind hoch toxisch und bei der Beseitigung der MRD ineffizient (Bassan et al. 2009; Gökbuget et al. 2012a; Holowiecki et al. 2008). Eine MRD-Persistenz bzw. ein MRD-Rezidiv zeigt die Resistenz gegenüber einer Standard-Chemotherapie an. Das Vorliegen einer MRD bei Patienten mit hämatologischer CR wird als wichtigster unabhängiger negativer prognostischer Faktor erachtet und geht mit einem erheblichen Sterberisiko und hämatologischen Rezidivrisiko einher (Gökbuget et al. 2012a; Hoelzer et al. 2016). Patienten, die ein hämatologisches Rezidiv erleiden, sehen sich einem unmittelbaren Sterberisiko und einer weiteren Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgesetzt. (Barlev et al. 2016; Boluda et al. 2016; Bryant et al. 2015; Dombret et al. 2016; Graux et al. 2016; Kreuzer et al. 2015; Pagano et al. 2015). Die alloHSZT stellt eine Behandlungsoption dar, aber nicht alle Patienten sind geeignet.

Wenn eine HSZT als Behandlungsoption in Frage kommt, haben Patienten mit MRD nach der Transplantation ein signifikant höheres Rezidivrisiko als Patienten ohne MRD (Bar et al. 2014; Bassan et al. 2014; Sanchez-Garcia et al. 2013; Spinelli et al. 2007); amerikanische und deutsche Leitlinien empfehlen daher die Behandlung mit Blinatumomab zur Beseitigung der MRD vor der alloHSZT (DGHO 2018; NCCN 2018).

Für Patienten mit B-Vorläufer-ALL in hämatologischer CR mit MRD ist Blinatumomab die einzige hierfür zugelassene Therapie. Blinatumomab ist als bispezifisches T-Zell-verstärkendes-Antikörperkonstrukt (BiTE<sup>®</sup>) ein zielgerichteter Wirkstoff mit alternativem, immunonkologischen Wirkmechanismus, der T-Zellen auf CD19-positive Zellen lenkt (Bargou et al. 2008). Blinatumomab kann die MRD beseitigen, dadurch das Rezidivrisiko senken, die damit verbundene erhebliche Belastung vermeiden, die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen HSZT erhöhen und das Gesamtüberleben verlängern (Abbildung 3-14).

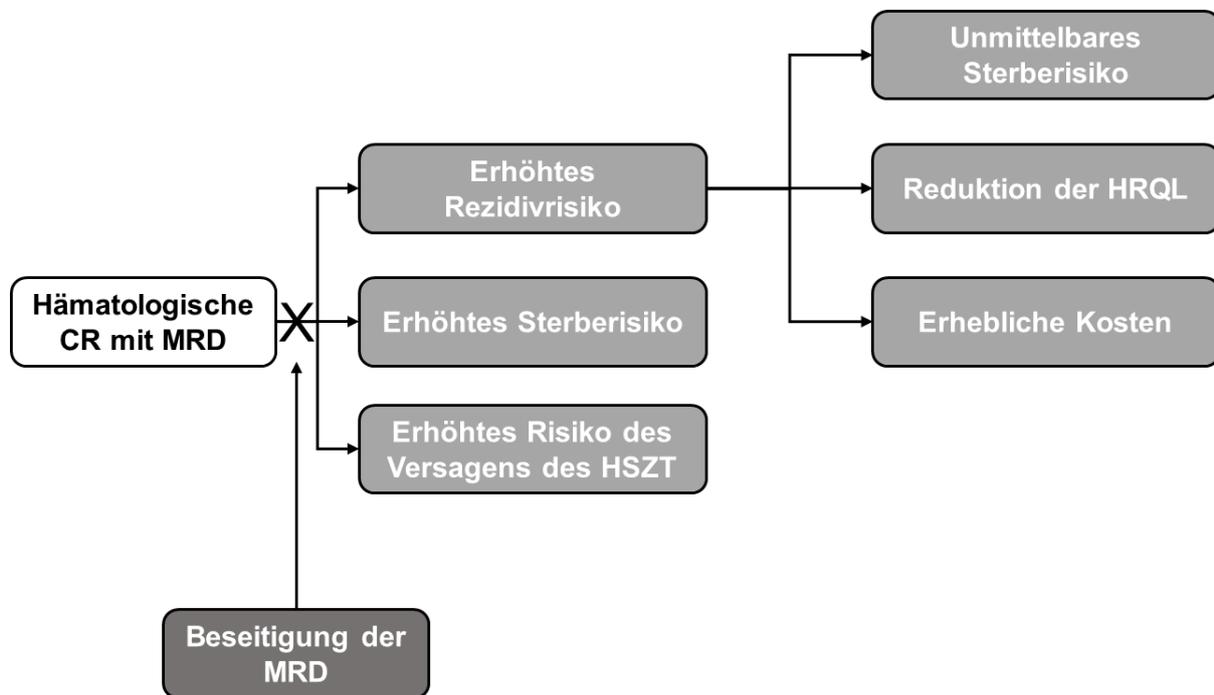


Abbildung 3-14: Beseitigung der MRD bei B-Vorläufer-ALL

Verglichen mit erwachsenen B-Vorläufer-ALL-Patienten in hämatologischer CR und ohne MRD

CR: Komplettremission; HRQL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life); HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)

Quelle: Die schematische Darstellung basiert auf publizierten Evidenzdaten (Bar et al. 2014; Barlev et al. 2016; Bassan et al. 2014; Boluda et al. 2016; Bryant et al. 2015; Dombret et al. 2016; Gökbuget et al. 2012a; Graux et al. 2016; Kreuzer et al. 2015; Pagano et al. 2015; Sanchez-Garcia et al. 2013; Spinelli et al. 2007).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die ALL ist eine der häufigsten neoplastischen Erkrankungen bei Kindern, aber eine sehr seltene maligne Erkrankung bei Erwachsenen (DGHO 2018; Gökbuget 2011; Hoelzer et al. 2016; NCI 2018b; RKI 2015). Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1 / 100.000 pro Jahr (DGHO 2018; RKI 2015). Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter fünf Jahren (5,3 / 100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich mit Zunahme des Alters ab. Bei über 50-jährigen Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3 / 100.000). Das männliche Geschlecht prädominiert leicht (DGHO 2018).

Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) ist der größte Teil der Fälle von ALL des Erwachsenen (ca. 76 %) Leukämien der lymphatischen B-Zellreihe (B-ALL); ca. 24 % der ALL des Erwachsenen entstammen der T-Zellreihe (DGHO 2018). 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 2018). 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 50 % (DGHO 2018). 50 bis 70 % der B-Vorläufer-ALL sind somit im Umkehrschluss Philadelphia-Chromosom negativ (Ph<sup>-</sup>).

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

Angesichts der eingeschränkten Verfügbarkeit von Registerdaten bzw. Annahmen für die deutsche Bevölkerung beim Krankheitsbild der MRD-positiven Philadelphia-Chromosom negativen B-Vorläufer-ALL wurden für die Ermittlung der Inzidenz Daten aus der DGHO-Leitlinie, dem Robert Koch-Institut (RKI) und dem GMALL-Register herangezogen (DGHO 2018; GMALL 2017; Gökbuget 2014; RKI 2015; ZfKD 2018). Die Inzidenzzahlen wurden anhand der verfügbaren internationalen Publikationen überprüft und bei Abweichungen zu den

deutschen Quellen mit Spannen dargestellt. Die herangezogene Systematik zur Berechnung der Inzidenz MRD-positiver Philadelphia-Chromosom negativer B-Vorläufer-ALL orientiert sich generell an dem bereits im Rahmen der ersten beiden Bewertungen von Blinatumomab bestätigten Vorgehen des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und wurde entsprechend aktualisiert (IQWiG 2016, 2017).

Aufgrund der Seltenheit der betrachteten Erkrankung und den damit verbundenen Schwankungen und Unsicherheiten in Bezug auf die Epidemiologie der ALL und der hier betrachteten Patientengruppe werden im Folgenden die Inzidenzzahlen für die fünf aktuellsten, verfügbaren Kalenderjahre 2010 bis einschließlich 2014 dargestellt. Diese Auswertung basiert auf den Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zur ALL (ICD-10 Kode C91.0) des RKI (ZfKD 2018).

Zur Bestimmung der Zielpopulation wird in folgenden 6 Schritten vorgegangen:

1. Alterseingrenzung der ALL Neuerkrankungsfälle
2. Ableitung der Inzidenzspanne
3. Patientenanteil mit B-Vorläufer-ALL
4. Patientenanteil mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL
5. Patientenanteil mit MRD positiver Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL in erster kompletter Remission (CR)
6. Patientenanteil mit MRD positiver Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission (CR)

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

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

Bei der öffentlich zugänglichen Datenbankabfrage auf den Seiten des ZfKD werden die Altersklassen in Fünf-Jahres Abständen eingeteilt. So auch bei der Altersklasse der 15- bis 19-Jährigen, welche für die Ableitung der Zielpopulation ALL-Patienten von 18 Jahren und älter eine wichtige Rolle spielt.

Auf gesonderte Anfrage beim ZfKD wurden für die ALL (ICD-10 Kode C91.0) die Inzidenz-Daten der letzten fünf, zur Verfügung stehenden Jahre 2010 bis 2014, unterteilt nach Geschlecht und den beiden Altersklassen 0-17 Jahre und  $\geq 18$  Jahre, bereitgestellt (vergleiche hierzu auch Tabelle 3-E). Aufgrund dieser gesonderten Auswertung durch das ZfKD konnte auf die Verwendung und Übertragung von Altersverteilungen in der deutschen Bevölkerung auf die Population der ALL-Patienten verzichtet werden, um eine sinnvolle Differenzierung der

Altersklasse der 15- bis 19-Jährigen zu erreichen. Dadurch konnte die Unsicherheit bei der Abschätzung der Patientenzahlen reduziert und eine möglichst genaue Alterseingrenzung der Zielpopulation erreicht werden.

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

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

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

Für die Berücksichtigung der Schwankungen hinsichtlich der Erkrankungsrate in Deutschland wird die höchste und niedrigste Anzahl neuerkrankter ALL-Patienten von 18 Jahren und älter innerhalb der letzten zur Verfügung stehenden fünf Jahre von 2010 bis 2014 verwendet.

Entsprechend sind für die untere Grenze 524 ALL-Patienten (Jahr 2012) und für die obere Grenze 552 ALL-Patienten (Jahr 2011) im Alter  $\geq 18$  Jahren anzusetzen (vergleiche hierzu auch Tabelle 3-F).

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

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

Etwa 75 % bis 76 % der ALL-Erkrankungen entstehen durch die Entartung von Zellen der B-Zelllinie (DGHO 2018; Kompetenznetz Leukämie 2017; Terwilliger und Abdul-Hay 2017).

70 % bis 72 % aller ALL-Erkrankungen sind dabei dem B-Vorläufer-Subtyp zuzuordnen (DGHO 2018; Kompetenznetz Leukämie 2017). Wird dies auf die untere Grenze der 524 ALL-Patienten bzw. die obere Grenze der 552 ALL-Patienten übertragen, resultiert daraus eine Spanne von 367 bis 397 Patienten mit einer B-Vorläufer-ALL (vergleiche hierzu auch die Ergebnisse in Tabelle 3-F)

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

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 50 % (DGHO 2018). 50 bis 70 % der B-Vorläufer-ALL sind somit im Umkehrschluss Philadelphia-Chromosom negativ (Ph<sup>-</sup>). Ausgedrückt in Patientenzahlen bedeutet dies eine Spanne von 183 bis 278 Patienten mit Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer-ALL.

Das CD19-Molekül wird auf B-Lymphozyten vom Pro-B- bis zum reifen B-Lymphozytenstadium und auf B-Zell-Malignomen wie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) exprimiert (Kantarjian et al. 2017); fast alle B-ALL-Patienten (95 - 100 %) weisen eine starke CD19-Expression auf (Hoelzer 2011; Raponi et al. 2011). Die CD19-Expression beeinflusst das Endergebnis bei der Ableitung der Zielpopulation somit nur sehr geringfügig.

In Patientenzahlen für Deutschland ausgedrückt bedeutet dies 174 bis 278 Patienten  $\geq 18$  Jahre, die jährlich an einer Philadelphia-Chromosom-negativen CD19-positiven B-Vorläufer-ALL erkranken.

#### ***5. Schritt: Bestimmung des minimalen und maximalen Patientenanteils mit positiver MRD in erster kompletter Remission bei Ph<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL***

Zur Ableitung des Patientenanteils, der sich in erster kompletter Remission befindet, aber noch eine minimale Resterkrankung (MRD) aufweist, wurden drei Studien herangezogen, in die keine Philadelphia-Chromosom-positiven Patienten eingeschlossen wurden (Gökbuget et al. 2012a; Holowiecki et al. 2008; Ribera et al. 2014). Diese Einschränkung wurde angewendet, da Blinatumomab nur für Philadelphia-Chromosom-negative Patienten zugelassen ist und Philadelphia-Chromosom-positive Patienten eine Hochrisikogruppe darstellen, bei der eine höhere Rate einer MRD-Positivität auftritt.

In der Studie der deutschen ALL-Studiengruppe GMALL erreichten 78% der Patienten mit B-ALL nach Konsolidation 1 eine MRD-Negativität, 22 % der Patienten waren somit MRD-positiv (Gökbuget et al. 2012a). In der Studie der spanischen ALL-Studiengruppe PETHEMA erreichten 75% der Patienten nach Induktionstherapie eine MRD-Negativität (25 % MRD-positiv (Ribera et al. 2014)), in der Studie der polnischen ALL-Studiengruppe PALG wurde bei 33 % der Patienten zu diesem Zeitpunkt noch eine MRD nachgewiesen (Holowiecki et al. 2008).

Überträgt man diese Spanne von 22 – 33 % auf die Patientenzahlen mit Ph<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL, resultieren daraus eine untere Grenze von 39 Patienten und eine obere Grenze von 92 Patienten. Diese Spanne bildet den ersten Teil der gemäß Zulassungstext definierten Zielpopulation.

#### **6. Schritt: Bestimmung des minimalen und maximalen Patientenanteils mit positiver MRD in zweiter kompletter Remission bei Ph<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL**

Zur Ableitung des Patientenanteils mit einer minimalen Resterkrankung in zweiter kompletter Remission muss in mehreren Schritten vorgegangen werden. Zunächst muss der Anteil derjenigen Patienten bestimmt werden, die nach der ersten Behandlung mit einer Chemotherapie r/r sind. Dieser Anteil beträgt zwischen 30 % und 51 %, was, in Patientenzahlen ausgedrückt und ausgehend von 174 bis 278 Patienten mit Ph<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL (4. Schritt), zu einer Spanne von 52 bis 142 Patienten führt (Bassan und Hoelzer 2011; Brüggemann et al. 2006; Fielding et al. 2007; Fielding et al. 2014; Gökbuget und Hoelzer 2009; Raff et al. 2007). Die nachfolgende Identifizierung der r/r Patienten, die anschließend eine komplette Remission erreichen, aber noch eine MRD aufweisen, wurde mit Hilfe der beiden Studien 1022 (INO-VATE) und 00103311 (TOWER) vorgenommen. Der Anteil der Patienten im Chemotherapie-Studienarm, der mit der 1. Salvagetherapie eine zweite komplette Remission erreichte, betrug 28,8 % bis 36,5 % bzw. 15 bis 52 Patienten (Dombret et al. 2017; Dombret und EHA 2017; Kantarjian et al. 2016). Eine MRD-Negativität erreichten 28,1 % bzw. 39,1 % dieser Patienten (Dombret et al. 2017; Dombret und EHA 2017; Pfizer 2018), somit waren im Umkehrschluss 60,9 – 71,9 % der Patienten mit zweiter kompletter Remission MRD-positiv.

In Patientenzahlen ausgedrückt ergibt sich abschließend eine Spanne von 10 bis 38 Patienten mit Ph<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL, die in zweiter kompletter Remission eine minimale Resterkrankung von mindestens 0,1 % aufweisen und damit den zweiten Teil der gemäß Zulassungstext definierten Zielpopulation darstellen.

Zählt man die jeweils unteren und oberen Grenzen des 5. und 6. Schrittes zusammen, ergibt sich die finale Zielpopulation von mindestens 49 und maximal 130 Patienten mit Ph<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %.

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

Tabelle 3-F verdeutlicht die vorab beschriebene strukturierte Herleitung der Zielpopulation mit den dazugehörigen Spannen und Referenzen.

Tabelle 3-F: Inzidenz der Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %

	Inzidenz		Spanne der %-Anteile	
	Min	Max	Min	Max
<b>1. bis 4. Schritt</b>				
ALL, Datenjahre 2010 bis 2014, $\geq 18$ Jahre	524	552		
B- Vorläufer-ALL <sup>a</sup>	367	397	70 %	72 %
Ph- B-Vorläufer-ALL <sup>b</sup>	183	278	50 %	70 %
Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL <sup>c</sup>	174	278	95 %	100 %
<b>5. Schritt</b>				
Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL mit MRD in <b>1. kompletter Remission</b> <sup>d</sup>	<b>39</b>	<b>92</b>	22 %	33 %
<b>6. Schritt</b>				
r/r Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL <sup>e</sup>	52	142	30 %	51 %
Komplette Remission nach 2. Behandlung von r/r Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL <sup>f</sup>	15	52	28,8 %	36,5 %
Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL mit MRD in <b>2. kompletter Remission</b> <sup>g</sup>	<b>10</b>	<b>38</b>	61 %	72 %
<b>Summe aus 5. und 6. Schritt</b>				
<b>Ph- CD19+ B-Vorläufer MRD+ ALL in 1. und 2. kompletter Remission mit MRD <math>\geq 0,1\%</math></b>	<b>49</b>	<b>130</b>		
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; MRD: minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: Rezidiert oder refraktär</p> <p>a: DGHO 2018; Kompetenznetz Leukämie 2017</p> <p>b: DGHO 2018</p> <p>c: Hoelzer 2011; Raponi et al. 2011</p> <p>d: Gökbuget et al. 2012a; Holowiecki et al. 2008</p> <p>e: Bassan und Hoelzer 2011; Brüggemann et al. 2006; Fielding et al. 2007; Fielding et al. 2014; Gökbuget und Hoelzer 2009; Raff et al. 2007</p> <p>f: Dombret et al. 2017; Dombret und EHA 2017; Kantarjian et al. 2016</p> <p>g: Dombret et al. 2017; Dombret und EHA 2017; Pfizer 2018</p>				

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

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

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

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Blinatumomab	49 bis 130	43 bis 114
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen*

*müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Der Anteil der GKV-Versicherten betrug im Jahr 2017 87,2 %; dies entspricht 72,2 Millionen GKV-Versicherten (BMG 2018) bei 82,8 Millionen Einwohnern Deutschlands (Statistisches Bundesamt 2018).

Unter dieser Berechnungsgrundlage erkranken in Deutschland jährlich ca. 49 bis 130 Patienten an einer Ph<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 % respektive 43 bis 114 Patienten innerhalb des GKV-Systems.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph <sup>-</sup> , CD19 <sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	Beträchtlich	43 bis 114
ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Aufgrund des Mangels an öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten und der genannten Unsicherheiten wurden neben Registerdaten öffentlich verfügbare Literaturquellen herangezogen (vgl. Abschnitt 3.2.3). 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 30.11.2018 bei der AWMF und der onkopedia Internetseite (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>) mit dem Suchbegriff „Akute Lymphatische Leukämie / ALL“ nach einer Leitlinie für ALL im Indikationsgebiet gesucht. Ergebnis dieser Recherche war die aktuelle DGHO-Leitlinie (DGHO 2018). Darüber hinaus wurde eine Suche zur ALL nach internationalen Leitlinien gemäß der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) durchgeführt. Dabei wurden neben der aktuellen NCCN-Leitlinie auch die ESMO-Leitlinie von Hoelzer et al. identifiziert (Hoelzer et al. 2016; NCCN 2018).

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. American Cancer Society (ACS) 2018a. *Signs and Symptoms of Acute Lymphocytic Leukemia*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>, abgerufen am: 12.07.2018.
2. American Cancer Society (ACS) 2018b. *What Is Acute Lymphocytic Leukemia?* Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html>, abgerufen am: 11.07.2018.
3. Amgen 2017. *Zusätzliche Analysen der TOWER-Studie. Data on file.*
4. Bar M., Wood B. L., Radich J. P. et al. 2014. *Impact of minimal residual disease, detected by flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia*. *Leukemia research and treatment* 2014, S. 421723.
5. Bargou R., Leo E., Zugmaier G. et al. 2008. *Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody*. *Science (New York, N.Y.)* 321 (5891), S. 974–977.
6. Barlev A., Lin V. W. und Song X. 2016. *Burden of hospitalization in relapsed acute lymphoblastic leukemia*. *Current medical research and opinion* 32 (7), S. 1209–1212.
7. Bassan R., Gatta G., Tondini C. et al. 2004. *Adult acute lymphoblastic leukaemia*. *Critical reviews in oncology/hematology* 2004 (50), S. 223–261.
8. Bassan R. und Hoelzer D. 2011. *Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (5), S. 532–543.
9. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. et al. 2009. *Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL)*. *Blood* 113 (18), S. 4153–4162.
10. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. et al. 2014. *Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia*. *Blood cancer journal* 4, S. e225.
11. Beldjord K., Chevret S., Asnafi V. et al. 2014. *Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 123 (24), S. 3739–3749.
12. Berry D. A., Zhou S., Higley H. et al. 2017. *Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis*. *JAMA oncology* 3 (7), S. e170580.
13. Boluda B., Rodríguez-Veiga R., Martínez-Cuadrón D. et al. 2016. *Time and Cost of Hospitalization for Salvage Therapy Among Adults with Philadelphia (PH)-Negative B-Cell Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) In Spain* Poster:

- ISPOR 19th Annual European Congress, Vienna, Austria; October 29 – November 2, 2016. *Data on file.*
14. Brown P. 2018. *Blinatumomab for MRD(+) B-ALL: the evidence strengthens.* Blood 131 (14), S. 1497–1498.
  15. Brüggemann M., Gökbuget N. und Kneba M. 2012a. *Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle.* Seminars in oncology 39 (1), S. 47–57.
  16. 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.
  17. Brüggemann M., Raff T. und Kneba M. 2012b. *Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?* Blood 120 (23), S. 4470–4481.
  18. Brüggemann M., Schrauder A., Raff T. et al. 2010. *Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008.* Leukemia 24 (3), S. 521–535.
  19. Bryant A. L., Walton A. L., Shaw-Kokot J. et al. 2015. *Patient-Reported Symptoms and Quality of Life in Adults With Acute Leukemia: A Systematic Review.* Oncology nursing forum 42 (2), S. E91-E101.
  20. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018. *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2017.* Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2017\\_2.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf), abgerufen am: 19.11.2018.
  21. Danhauer S. C., Russell G. B., Tedeschi R. G. et al. 2013. *A longitudinal investigation of posttraumatic growth in adult patients undergoing treatment for acute leukemia.* Journal of clinical psychology in medical settings 20 (1), S. 13–24.
  22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 09.03.2018.
  23. Dombret H. und EHA 2017. *Abstract S478 and oral presentation.* *Data on file.*
  24. Dombret H., Thomas X., Chevallier P. et al. 2016. *Healthcare burden and reimbursement of hospitalization during chemotherapy for adults with Ph-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in France: a retrospective chart review.* Journal of medical economics 19 (11), S. 1034–1039.
  25. Dombret H., Topp M. S., Schuh A. C. et al. 2017. *BLINATUMOMAB VS SOC CHEMOTHERAPY IN FIRST SALVAGE COMPARED WITH SECOND OR GREATER SALVAGE IN A PHASE 3 STUDY.* Verfügbar unter:

- <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpharma/besponsa1mgpulver.pdf>, abgerufen am: 30.11.2018.
26. 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.
  27. 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.
  28. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL): Kompetenznetz Leukämie*. Verfügbar unter: [http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index\\_ger.html](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html), abgerufen am: 03.07.2018.
  29. 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.
  30. Gökbuget N. 2014. *GMALL-Patientenregister - Vertraulicher individueller Expertenbericht 2013. Data on file*.
  31. Gökbuget N. 2017a. *Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen*. Dtsch med Wochenschr 142 (03), S. 170–175.
  32. Gökbuget N. 2017b. *Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen*. Der Onkologe 23 (7), S. 522–531.
  33. Gökbuget N., Hehn S., Wolf A. et al. 2016a. *Die akute lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen: Wissenswerte Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige - Ausgabe 09/2016*. Verfügbar unter: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/sites/kompetenznetz-leukaemie/content/e53457/e55049/e54806/ALL\\_Broschuere.pdf](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/sites/kompetenznetz-leukaemie/content/e53457/e55049/e54806/ALL_Broschuere.pdf), abgerufen am: 12.07.2018.
  34. Gökbuget N. und Hoelzer D. 2009. *Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia*. Seminars in hematology 46 (1), S. 64–75.
  35. Gökbuget N., Kelsh M., Chia V. et al. 2016b. *Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia*. Blood cancer journal 6 (9), S. e473.
  36. 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.
  37. 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.

38. Graux C., Strens D., Hoefkens C. et al. 2016. *Retrospective chart review of hospitalisations and costs associated with the treatment of adults with Philadelphia-negative (-) B-precursor relapsed or refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Belgium: Belgian Hematological Society 31st Annual General Meeting*. Belgian Hematological Society, 2016.
39. Hoelzer D. 2011. *Novel Antibody-Based Therapies For Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Hematology* 1 (1), S. 243–249.
40. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H. et al. 2016. *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (Suppl 5), S. v69-v82.
41. Holowiecki J., Krawczyk-Kulis M., Giebel S. et al. 2008. *Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study*. *British journal of haematology* 142 (2), S. 227–237.
42. Hourigan C. S. und Karp J. E. 2013. *Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia*. *Nature reviews. Clinical oncology* 10 (8), S. 460–471.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Blinatumomab - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 366 (Auftrag: G15-15)*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/G15-15\\_Blinatumomab\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G15-15_Blinatumomab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf), abgerufen am: 27.06.2018.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Blinatumomab (Akute lymphatische Leukämie): G17-04 - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V (Ablauf Befristung) - Version 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 539*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15\\_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Blinatumomab-D-289.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-289.pdf), abgerufen am: 13.07.2018.
45. Juliusson G., Karlsson K. und Hallbook H. 2010. *Population-based analyses in adult acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 116 (6), S. 1011; author reply 1012.
46. Kantarjian H., DeAngelo D. J., Stelljes M. et al. 2016. *Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia*. *The New England journal of medicine* 375 (8), S. 740–753.
47. Kantarjian H., Stein A., Gökbuget N. et al. 2017. *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*. *The New England journal of medicine* 376 (9), S. 836–847.
48. Katz A. J., Chia V. M., Schoonen W. M. et al. 2015. *Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden*. *Cancer causes & control : CCC* 26 (11), S. 1627–1642.
49. Kompetenznetz Leukämie 2003. *Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 18 Jahren (GMALL*

- 07/2003) - *Therapieoptimierung durch Evaluation der minimalen Resterkrankung - Kurzprotokoll*. Verfügbar unter: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/download/public/ALL-GMALL07-03\\_ShortProtwithoutDosis.pdf?id=920](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/download/public/ALL-GMALL07-03_ShortProtwithoutDosis.pdf?id=920), abgerufen am: 12.07.2018.
50. Kompetenznetz Leukämie 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>, abgerufen am: 26.07.2017.
51. Kraywinkel K. und Spix C. 2017. *Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland*. *Der Onkologe* 23 (7), S. 499–503.
52. Kreuzer K., Stuhlmann R., Lebioda A. et al. 2015. *Hospitalisations Among Adult Patients with Ph-Negative B-Precursor Relapsed or Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukaemia (All) Receiving Chemotherapy in Germany: A Retrospective Chart Review*. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 18 (7), S. A443.
53. Larson R. A. und Anastasi J. 2008. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification*, in: Faderl S. H. (Hrsg.), *Acute Leukemias*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 109–118.
54. Lazarus H. M. und Advani A. S. 2012. *When, how, and what cell source for hematopoietic cell transplantation in first complete remission adult acute lymphoblastic leukemia?* *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2012, S. 382–388.
55. Mortuza F. Y., Papaioannou M., Moreira I. M. et al. 2002. *Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (4), S. 1094–1104.
56. Nagafuji K., Miyamoto T., Eto T. et al. 2013. *Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study)*. *Journal of hematology & oncology* 6, S. 14.
57. National Cancer Institute (NCI) 2018a. *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version: General Information About Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. Verfügbar unter: [https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq#link/\\_14\\_toc](https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq#link/_14_toc), abgerufen am: 12.07.2018.
58. National Cancer Institute (NCI) 2018b. *SEER Cancer Stat Facts: Acute Lymphocytic Leukemia*. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>, abgerufen am: 13.07.2018.
59. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 1.2018 - March 12, 2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf), abgerufen am: 27.06.2018.

60. 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.
61. Pagano L., Oberti M., Esposito B. et al. 2015. *Retrospective Chart Review of Hospitalisations During Chemotherapy for Adult Patients with Ph-Negative B-Precursor Relapsed or Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) In Italy: ISPOR 18th Annual European Congress*. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 18 (7), S. A443.
62. Pane F., Cimino G., Izzo B. et al. 2005. *Significant reduction of the hybrid BCR/ABL transcripts after induction and consolidation therapy is a powerful predictor of treatment response in adult Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia*. *Leukemia* 19 (4), S. 628–635.
63. Patel B., Rai L., Buck G. et al. 2010. *Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993*. *British journal of haematology* 148 (1), S. 80–89.
64. Pfizer 2018. *Fachinformation - Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Oktober 2018*. Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpharma/besponsa1mgpulver.pdf>, abgerufen am: 30.11.2018.
65. PRMA Consulting 2016. *Literature review of the association between MRD and survival in adult ALL Review and feasibility analysis report*. *Data on file*.
66. Pulte D., Jansen L., Gondos A. et al. 2014. *Survival of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia in Germany and the United States*. *PloS one* 9 (1), S. e85554.
67. Pulte D., Redaniel M. T., Jansen L. et al. 2013. *Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of patients from minority groups*. *Haematologica* 98 (2), S. 222–229.
68. Raff T., Brüggemann M. und Kneba M. 2004. *Klinische Bedeutung der minimalen Resterkrankung bei Leukämien*. *Med Welt* 55, S. 269–273.
69. 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.
70. Raponi S., Propriis M. S. de, Intoppa S. et al. 2011. *Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases*. *Leukemia & lymphoma* 52 (6), S. 1098–1107.
71. Ravandi F., Jorgensen J. L., O'Brien S. M. et al. 2016. *Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia*. *British journal of haematology* 172 (3), S. 392–400.

72. Ravandi F., Jorgensen J. L., Thomas D. A. et al. 2013. *Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy*. Blood 122 (7), S. 1214–1221.
73. Ribera J. M., Oriol A., Morgades M. et al. 2014. *Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial*. Journal of Clinical Oncology 32 (15), S. 1595–1604.
74. Robert Koch-Institut (RKI) 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012: 10. Ausgabe, 2015*. Verfügbar unter:  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf;jsessionid=2EC1E8043804C03792AA5343BA49A0A9.2\\_cid390?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=2EC1E8043804C03792AA5343BA49A0A9.2_cid390?__blob=publicationFile), abgerufen am: 27.06.2018.
75. Rytting M. E., Thomas D. A., O'Brien S. M. et al. 2014. *Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL)*. Cancer 120 (23), S. 3660–3668.
76. Salah-Eldin M., Abousamra N. K. und Azzam H. 2014. *Clinical significance of minimal residual disease in young adults with standard-risk/Ph-negative precursor B-acute lymphoblastic leukemia: results of prospective study*. Medical oncology (Northwood, London, England) 31 (5), S. 938.
77. Salek C., Folber F., Fronkova E. et al. 2016. *Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia*. European Journal of Haematology 96 (3), S. 276–284.
78. Sanchez-Garcia J., Serrano J., Serrano-Lopez J. et al. 2013. *Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL*. Bone marrow transplantation 48 (3), S. 396–402.
79. Schrappe M. 2014. *Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia*. Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2014 (1), S. 244–249.
80. Spinelli O., Peruta B., Tosi M. et al. 2007. *Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica 92 (5), S. 612–618.
81. Statistisches Bundesamt 2018. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit*. Verfügbar unter:  
[https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html), abgerufen am: 19.11.2018.
82. Tavernier E., Boiron J.-M., Huguet F. et al. 2007. *Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial*. Leukemia 21 (9), S. 1907–1914.

83. Terwilliger T. und Abdul-Hay M. 2017. *Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update*. Blood cancer journal 7 (6), S. e577.
84. Thomas D. A., Kantarjian H., Smith T. L. et al. 1999. *Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy*. Cancer 86 (7), S. 1216–1230.
85. Thomas X. und Le Q.-H. 2003. *Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia*. Hematology (Amsterdam, Netherlands) 8 (4), S. 233–242.
86. van der Velden V. H. J., Hochhaus A., Cazzaniga G. et al. 2003. *Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects*. Leukemia 17 (6), S. 1013–1034.
87. van Dongen J. J.M., Seriu T., Panzer-Grümayer E. R. et al. 1998. *Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood*. The Lancet 352 (9142), S. 1731–1738.
88. van Dongen J. J.M., van der Velden V. H. J., Brüggemann M. et al. 2015. *Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies*. Blood 125 (26), S. 3996–4009.
89. Weng X.-Q., Shen Y., Sheng Y. et al. 2013. *Prognostic significance of monitoring leukemia-associated immunophenotypes by eight-color flow cytometry in adult B-acute lymphoblastic leukemia*. Blood cancer journal 3, S. e133.
90. Yiallourous M. 2018. *Akute lymphoblastische Leukämie (ALL): Kurzinformation Kinderkrebsinfo*. Verfügbar unter: [https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinformation26102018-Header\\_ger.pdf](https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinformation26102018-Header_ger.pdf), abgerufen am: 13.12.2018.
91. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2018. *ALL - Anzahl der Neuerkrankungen von 2010 bis 2014. 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 Ph-, CD19+ B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	In Zyklen	<u>Induktionstherapie:</u> 1 Zyklus <sup>a</sup>	28 Tage pro Zyklus
			<u>Ggf. Konsolidierungstherapie:</u> 1 bis 3 weitere Zyklen <sup>a</sup>	
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten (Amgen 2019).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; MRD: Minimale Resterkrankung</p>				

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

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

#### *Behandlungsdauer gemäß Fachinformation*

Die Angaben in Abschnitt 3.2.4 für Blinatumomab basieren auf der aktuellen Fachinformation (Amgen 2019).

Zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 % besteht ein Behandlungszyklus mit Blinatumomab aus einer 28-tägigen Dauerinfusion (mittels Infusionspumpe) mit kontinuierlicher Flussrate, gefolgt von einem behandlungsfreien Intervall von 14 Tagen. Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten (Amgen 2019).

***Behandlungsdauer gemäß Versorgungsrealität***

Aussagen über die Anzahl der in der Versorgungsrealität anzunehmenden Therapiezyklen mit Blinatumomab lassen sich aus der pivotalen Zulassungsstudie MT103-203 (BLAST), welche Anhaltspunkte zur mittleren Anzahl von Therapiezyklen mit Blinatumomab liefert, für das vorliegende Anwendungsgebiet ableiten.

Da etwa die Hälfte der Patienten (n/N=56/116; 48,3 %) aus der Studie MT103-203 (BLAST) in Deutschland rekrutiert wurde (Gökbuget et al. 2018a, 2018b), ist von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MT103-203 (BLAST) auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen (Amgen 2016). Zudem stellt die Studie MT103-203 (BLAST) das größte verfügbare Patientenkollektiv für erwachsene Patienten mit Ph<sup>-</sup> MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL in CR1 dar, weshalb abgeleitet werden kann, dass die in der klinischen Studie MT103-203 (BLAST) beobachtete Behandlungsdauer jener der deutschen Versorgungsrealität entspricht. Dementsprechend wird in Tabelle 3-G die zuvor hergeleitete GKV-Zielpopulation mit der in der Studie MT103-203 (BLAST) beobachteten Behandlungsdauer in Verbindung gesetzt, um die für die GKV zu erwartenden Kosten durch den Einsatz von Blinatumomab im Bereich der Ph<sup>-</sup> MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL herzuleiten.

Die in Tabelle 3-G dargestellten Patientenanteile in Bezug auf die Anzahl begonnener Therapiezyklen beruhen auf dem Full-Analysis-Set (FAS) der Studie MT103-203 (BLAST), das N=116 Patienten umfasst und alle Patienten einschließt, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten (entspricht der Intent-to-treat (ITT)-Population) (Gökbuget et al. 2018a, 2018b). Diese Übersicht zeigt, dass in der Studie MT103-203 (BLAST) lediglich zwei Drittel der Patienten überhaupt eine Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab begonnen haben. Ein dritter Therapiezyklus wurde nur von 28 %, ein vierter Zyklus lediglich von 17 % der Patienten begonnen. Die mittlere Zahl von 1,8 Behandlungszyklen unterstreicht die Tatsache, dass in der Versorgungsrealität die zu erwartende Behandlungsdauer mit Blinatumomab deutlich unterhalb der maximal möglichen Behandlungsdauer gemäß Fachinformation anzugeben ist.

Der in Tabelle 3-G dargestellte Patientenanteil pro Zyklus aus der Studie MT103-203 (BLAST) stellt eine potenzielle Überschätzung der Therapiedauer dar, da hierbei auch Patienten berücksichtigt werden, die den entsprechenden Behandlungszyklus nicht vollständig erhalten, sondern die Therapie vorzeitig beenden. Werden hingegen nur die Patienten gezählt, die den Zyklus erst am vorgesehenen Tag 28 abschließen, verändern sich die Patientenanteile wie folgt: Zyklus 1 (n/N=84/116; 72 %), Zyklus 2 (n/N=56/116; 48 %), Zyklus 3 (n/N=24/116; 21 %) und Zyklus 4 (n/N=12/116; 10 %).

Tabelle 3-G: Behandlungsdauer gemäß Versorgungsrealität - Anzahl der Patienten je Zyklus und Zyklenzahl

Zyklus	Patientenanteil in Studie MT103 203 (FAS, N=116)		Mittlere Anzahl von Behandlungszyklen mit Blinatumomab gemäß Fachinformation
	n	n / N	
Zyklus 1	116	116 / 116	1,8
Zyklus 2	75	75 / 116	
Zyklus 3	33	33 / 116	
Zyklus 4	20	20 / 116	
DSF: Durchstechflasche; FAS: Full-Analysis-Set; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl der Patienten im FAS, die den jeweiligen Zyklus begonnen haben; N: Anzahl der Patienten im FAS Quelle: (Amgen 2016, 2018)			

*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	Behand- lungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph-, CD19+ B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	In Zyklen	<u>Induktionstherapie:</u> 28 Tage (1 Zyklus) <sup>a,b</sup>
			<u>Ggf. Konsolidierungstherapie:</u> weitere 28 bis 84 Tage (1 bis 3 weitere Zyklen) <sup>a,b</sup>
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten (Amgen 2019).</p> <p>b: Laut Fachinformation ist eine stationäre Behandlung für mindestens drei Tage zu Beginn des Zyklus 1 und für mindestens zwei Tage zu Beginn jedes nachfolgenden Zyklus empfohlen (Amgen 2019).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; MRD: Minimale Resterkrankung</p>			

Die in Tabelle 3-4 dargestellten Behandlungstage pro Patient pro Jahr entsprechen den Angaben für BLINCYTO<sup>®</sup> gemäß Fachinformation (Amgen 2019). Eine Behandlung mit BLINCYTO<sup>®</sup> ist gemäß Fachinformation über bis zu vier Zyklen möglich. Pro Zyklus fallen dabei 28 Behandlungstage an, auf die im Anschluss 14 behandlungsfreie Tage folgen. Somit ergeben sich über alle vier theoretisch möglichen Zyklen hinweg bis zu 112 Behandlungstage (4 × 28 Behandlungstage), davon 28 Tage im Sinne einer Induktionstherapie und bis zu 84 Tage Konsolidierungstherapie. Die Behandlungsdauer auf Grundlage der Versorgungsrealität verdeutlicht, dass eine Anwendung der maximalen Behandlungszeit (gemäß Fachinformation) mit einem Zyklus Induktionstherapie sowie bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie in der Versorgungsrealität die Ausnahme darstellen wird (Amgen 2019).

### 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

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

*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)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph-, CD19+ B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	<u>Induktionstherapie:</u> 28 Tage (1 Zyklus) <sup>a,b,c</sup>	1 DSF pro Tag (28 µg/Tag)	28 <sup>d</sup> DSF
		<u>Ggf. Konsolidierungstherapie:</u> weitere 28 bis 84 Tage (1 bis 3 weitere Zyklen) <sup>a,b,c</sup>		28 bis 84 <sup>d</sup> DSF
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
<p>a: Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO® erhalten (Amgen 2019).</p> <p>b: Die ermittelten Behandlungstage beruhen auf den Angaben der Fachinformation, wonach für jeden Behandlungszyklus 28 Behandlungstage berechnet werden.</p> <p>c: Laut Fachinformation ist eine stationäre Behandlung für mindestens drei Tage zu Beginn des Zyklus 1 und für mindestens zwei Tage zu Beginn jedes nachfolgenden Zyklus empfohlen (Amgen 2019).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; DDD: Defined Daily Dose; DSF: Durchstechflasche; MRD: Minimale Resterkrankung</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).*

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

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

Laut Fachinformation erfolgt die Behandlung im ersten Behandlungszyklus mindestens drei Tage stationär und kann danach ambulant fortgeführt werden. In den folgenden Zyklen (ggf. Zyklus 2 bis 4) wird an den ersten zwei Tagen eine stationäre Behandlung empfohlen, alle weiteren Behandlungen können ambulant durchgeführt werden. Diese Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt eine mögliche Unterschätzung dar und kann abhängig vom individuellen Gesundheitszustand des Patienten nach Ermessen des behandelnden Arztes länger sein.

Tabelle 3-5 basiert auf den Angaben für BLINCYTO<sup>®</sup> gemäß Fachinformation. Somit ergeben sich über alle vier möglichen Zyklen hinweg bis zu 112 Behandlungstage (4 × 28 Behandlungstage) pro Patient und Jahr, davon 28 im Sinne einer Induktionstherapie und ggf. bis zu 84 Tage Konsolidierungstherapie.

Die Fachinformation für BLINCYTO<sup>®</sup> sieht vor, dass Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 45$  Kilogramm (kg) pro Behandlungstag mit 28 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) dosiert werden. Das mittlere Gewicht (Standardabweichung (SD)) der Patienten der Studie MT103-203 (BLAST) lag bei 77,0 (16,9) kg, wobei das Minimum bei 47,6 kg lag. Somit kann davon ausgegangen werden, dass alle erwachsenen Patienten die Dosierung von 28  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  erhalten haben. Entsprechend der empfohlenen Dosierung von 28  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  erhalten Patienten eine Durchstechflasche (DSF) BLINCYTO<sup>®</sup> pro Behandlungstag. Basierend auf den maximal möglichen 112 Behandlungstagen, bestehend aus 28 Tagen Induktionstherapie und bis zu 84 Tagen Konsolidierungstherapie, ergibt sich hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von bis zu 112 DSF pro Patient (112 Behandlungstage  $\times$  1 DSF pro Tag), wobei 28 DSF bei der Induktionstherapie und ggf. bis zu 84 DSF in der Konsolidierungstherapie anfallen (vgl. Tabelle 3-5).

Die Mehrheit (77,9 % in Studie MT103-203 (BLAST)) der Patienten, die auf Blinatumomab ansprechen, erreicht ein Ansprechen nach einem Zyklus. Daher sind der mögliche Nutzen und die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit einer Fortsetzung der Therapie bei Patienten, die nach 1 Behandlungszyklus keine hämatologische und/oder klinische Besserung aufweisen, vom behandelnden Arzt zu beurteilen.

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

Wird der Verbrauch anhand der mittleren Anzahl an Behandlungszyklen gemäß Fachinformation herangezogen, erhalten Patienten 1,8 Behandlungszyklen gemäß

Versorgungsrealität. Dieser Verbrauch liegt deutlich unter dem Jahresdurchschnittsverbrauch von 112 DSF gem. Fachinformation (vgl. Tabelle 3-5).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Blinatumomab	2.773,33 € pro DSF	2.616,45 € pro DSF
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-
DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Auszug ist vom Stand 10.12.2018 (Lauer Fischer 2018)		

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

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

Tabelle 3-H: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Bezeichnung	Preise in Euro
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)	2.215,89
Apothekenabgabepreis (AAP)	2.773,33
abzüglich Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel (7 % vom ApU)	- 155,11
abzüglich Apothekenabschlag	- 1,77
Kosten je DSF	= 2.616,45
AAP: Apothekenabgabepreis; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; DSF: Durchstechflasche Quelle: Auszug ist vom Stand 10.12.2018 (Lauer Fischer 2018)	

### Berechnung der Kosten gemäß Fachinformation und gemäß Versorgungsrealität

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden sowohl die Kosten gemäß der Fachinformation als auch die Kosten gemäß der Versorgungsrealität, basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie MT103-203 (BLAST), herangezogen.

#### *Kosten gemäß Fachinformation*

Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten (Amgen 2019).

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

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

Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Anzahl DSF pro Zyklus pro Patient	Kosten pro Patient <sup>a</sup>	GKV-Zielpopulation pro Zyklus (aufgerundet)	Kosten in Euro
<u>Induktionstherapie</u> <sup>b</sup> : 1 Zyklus	28	73.260,60 €	43 bis 114	3.150.205,80 € bis 8.351.708,40 €
<u>Ggf. Konsolidierungstherapie</u> <sup>b</sup> : 1 bis 3 weitere Zyklen	28 bis 84	73.260,60 € bis 219.781,80 €		3.150.205,80 € bis 25.055.125,20 €
Gesamt	Induktions- und Konsolidierungstherapie (bis zu 4 Zyklen)			3.150.205,80 € bis 33.406.833,60 €

a: Anzahl DSF multipliziert mit den Kosten je DSF (vgl. Tabelle 3-H)  
b: Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten (Amgen 2019).  
DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  
Quelle: (Amgen 2019)

**Kosten gemäß Versorgungsrealität**

Die Versorgungsrealität wird durch die Zulassungsstudie MT103-203 (BLAST) widergespiegelt, wonach die Zyklen 1-4 zu unterschiedlichen Anteilen durch die Patienten begonnen werden.

Ausgehend von der mittleren Anzahl an Behandlungszyklen im Rahmen der Studie MT103-203 (BLAST) (siehe Tabelle 3-G) werden für die Gesamtkosten nur die ersten 1,8 Zyklen gemäß Fachinformation berücksichtigt (Amgen 2019). Daraus ergibt sich für die Kosten gemäß der Versorgungsrealität eine Spanne von 5.737.874,85 € bis 15.212.040,30 €.

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

Zyklus <sup>a</sup>	Durchschnittliche Anzahl DSF pro Zyklus pro Patient	Kosten pro Patient <sup>b</sup>	GKV-Zielpopulation pro Zyklus (aufgerundet)	Kosten in Euro
Zyklus 1	28	73.260,60 €	43 bis 114	3.150.205,80 € bis 8.351.708,40 €
Weitere 0,8 Zyklen in Zyklus 2	23	60.178,35 €		2.587.669,05 € bis 6.860.331,90 €
Gesamt				5.737.874,85 € bis 15.212.040,30 €

a: Gemäß der mittleren Anzahl von Behandlungszyklen mit Blinatumomab von 1,8 (Amgen 2019).  
b: Anzahl DSF multipliziert mit den Kosten je DSF  
DSF: Durchstechflasche; FAS: Full-Analysis-Set; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl der Patienten im FAS pro Zyklus; N: Anzahl der Patienten im FAS  
Quelle: (Amgen 2016)

### 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 Ph-, CD19+ B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Behandlung	1 <sup>a</sup>
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-
<p>a: Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO® erhalten (Amgen 2019).            ALL: Akute lymphatische Leukämie; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRD: Minimale Resterkrankung</p>				

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

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

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

### **Infusionspumpe**

Blinatumomab wird mittels einer Infusionspumpe als intravenöse Dauerinfusion angewendet. Die aktuelle Fachinformation stellt hierbei folgende Spezifikationsanforderungen an die Infusionspumpe: programmierbar, verriegelbar und mit Alarmfunktion ausgestattet. Elastomerpumpen sollen nicht verwendet werden (Amgen 2019).

Auf dem deutschen Markt sind mehrere Infusionspumpen von verschiedenen Anbietern verfügbar, die den genannten Spezifikationsanforderungen gerecht werden. Die Anbieter der Infusionspumpen bieten neben dem Erwerb der Pumpe zum Teil Leasingmodelle auf

Monatsbasis an und kooperieren als Leistungserbringer nach § 126 SGB V mit den Kostenträgern. Aufgrund dessen ist eine Darstellung der Kosten für die Infusionspumpe nicht möglich, da Kauf- bzw. Leasingverträge nicht öffentlich zugänglich sind und die Kosten stark differieren. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Patienten die im stationären Bereich verwendete Pumpe auch weiterhin in der ambulanten Versorgung nutzen. Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass in der Regel keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

### **Prämedikation**

Zu Beginn jedes Zyklus werden 100 mg Prednison oder eine äquivalente Substanz (z. B. 16 mg Dexamethason) intravenös eine Stunde vor Beginn des Zyklus als Prämedikation angewendet (Amgen 2019).

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 2018) anzuwenden. Die Prophylaxe wird nicht weiter in die Berechnung eingeschlossen, da diese im Allgemeinen bei der Therapie der ALL anfällt und damit unabhängig von der Therapie mit Blinatumomab ist.

### **Sonstige GKV-Leistungen**

Blinatumomab wird in der Darreichungsform eines Pulvers für ein Konzentrat sowie einer Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert. Die Infusionslösung kann für einen Verbrauch von 24 bis 96 Stunden vorbereitet werden. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig (GKV Spitzenverband 2016).

Die Anzahl der für die 28 Behandlungstage pro Zyklus benötigten Infusionsbeutel ist abhängig von der gewählten Infusionsdauer, wonach per Fachinformation Blinatumomab über eine Dauer von 24 (10 mL/Stunde), 48 (5 mL/Stunde), 72 (3,3 mL/Stunde), oder 96 (2,5 mL/Stunde) Stunden verabreicht werden kann (Amgen 2019). Demnach werden pro Zyklus mindestens sieben und maximal 28 Infusionsbeutel benötigt. Gemäß der Dosierung in der Fachinformation resultieren daraus Kosten in Höhe von 497 € bis 1.988 € für die Induktionstherapie sowie Kosten in Höhe von 1.491 € bis 5.964 € für die Konsolidierungstherapie. Gemäß Versorgungsrealität entstehen hingegen Kosten in Höhe von 894,60 € bis 3.578,40 €.

Die Berechnung ist jedoch aufgrund von dynamischen Verhandlungen in Bezug auf die Hilfstaxe und aufgrund einer Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender und größtenteils nicht in öffentlichen Verträgen geregelter Abrechnungsmodalitäten nicht repräsentativ (G-BA 2016, 2017b).

Weiterhin sind laut Kapitel 4 §10 Abs. 1 der Verfahrensordnung die Kostenunterschiede darzustellen, wenn aufgrund der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen (G-BA 2018). Jedoch kommt es bei einer Behandlung mit Blinatumomab nicht zu regelhaften Unterschieden. Ein Großteil der

onkologisch behandelten Patienten ist auf die Herstellung von Zytostatika-haltigen parenteralen Lösungen angewiesen.

Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten werden die Kosten nicht weiter berücksichtigt.

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

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

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

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

Da die Kosten für die Bereitstellung einer Infusionspumpe stark differieren und nicht öffentlich zugänglich sind, ist eine exakte Benennung der möglichen notwendigen GKV-Kosten nicht möglich. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Patienten die im stationären Bereich verwendete Pumpe auch weiterhin in der ambulanten Versorgung nutzen. Die Prämedikation wird im Rahmen der stationären Versorgung durch die entsprechende pauschale Vergütung gedeckt (IQWiG 2017). Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass in der Regel keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph-, CD19+ B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	Bereitstellung von einer Infusionspumpe <sup>a</sup>	-	-
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-	-

a: Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten (Amgen 2019).  
 ALL: Akute lymphatische Leukämie; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRD: Minimale Resterkrankung

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Jahrestherapiekosten gemäß Fachinformation</b>			
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph-, CD19+ B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	<u>Induktionstherapie<sup>b</sup></u> : 1 Zyklus (28 DSF) 73.260,60 €	3.150.205,80 € bis 8.351.708,40 €
		<u>Ggf. Konsolidierungstherapie<sup>b</sup></u> : 1 bis 3 weitere Zyklen (28 bis 84 DSF) <sup>c</sup> 73.260,60 € bis 219.781,80 €	3.150.205,80 € bis 25.055.125,20 €
		<u>Induktions- und Konsolidierungstherapie<sup>b</sup></u> : 1 bis 4 Zyklen (28 bis 112 DSF) 73.260,60 € bis 293.042,40 €	3.150.205,80 € bis 33.406.833,60 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
<b>Jahrestherapiekosten gemäß Versorgungsrealität</b>			
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph-, CD19+ B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	1,8 Zyklen <sup>d</sup> (entspricht 51 DSF <sup>e</sup> ) 133.438,95 €	5.737.874,85 € bis 15.212.040,30 €
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu drei Zyklen Konsolidierungstherapie BLINCYTO<sup>®</sup> erhalten (Amgen 2019).</p> <p>c: Laut Fachinformation ist eine stationäre Behandlung für mindestens drei Tage zu Beginn des Zyklus 1 und für mindestens zwei Tage zu Beginn jedes nachfolgenden Zyklus empfohlen (Amgen 2019).</p> <p>d: Gemäß der mittleren Anzahl an Behandlungszyklen mit Blinatumomab von 1,8 (Amgen 2019).</p> <p>e: vgl. Tabelle 3-G</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRD: Minimale Resterkrankung</p>			

Wie in Tabelle 3-10 dargestellt, ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten gemäß Fachinformation in Höhe von 73.260,60 € für die Induktionstherapie sowie 73.260,60 € bis 219.781,80 € für die Konsolidierungstherapie pro Patient. Davon ausgehend, dass Patienten alle theoretisch möglichen Behandlungszyklen gemäß Fachinformation erhalten (1 bis 4 Behandlungszyklen) ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten von 293.042,40 € pro Patient. Gemäß der Versorgungsrealität ergeben sich für 1,8 Behandlungszyklen mit Blinatumomab GKV-relevante Jahrestherapiekosten in Höhe von 133.438,95 € pro Patient.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Philadelphia-Chromosom-negative (Ph<sup>-</sup>) B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie (ALL) mit minimaler Resterkrankung (MRD<sup>+</sup>) ist eine sehr seltene Erkrankung, die im deutschen GKV-System jährlich ca. 43 bis 114 erwachsene Patienten betrifft (siehe Abschnitt 3.2.4).

#### **Aktuelle Versorgungssituation**

Die ALL – eine Erkrankung, die alle Altersgruppen betreffen kann – ist von einem rapiden Krankheitsverlauf und einer hohen Sterblichkeit geprägt. Trotz intensiver Induktions-/Konsolidierungstherapie mit hämatologischen Komplettremissionsraten (CR) von 80 % bis 90 % weisen ca. 30 % aller erwachsenen ALL-Patienten mit CR eine minimale Resterkrankung (MRD) auf.

Zudem sind die Chemotherapieregime hoch toxisch; zahlreiche Patienten vertragen keine weitere Intensivierung der Chemotherapie.

Für ALL mit nachweisbarer MRD während oder nach einer intensiven Chemotherapie ist keine Standardtherapie definiert (Brüggemann et al. 2012a; van Dongen et al. 2015). Leitlinien empfehlen die alloHSZT (Bassan und Hoelzer 2011; DGHO 2018; Raff et al. 2007). Patienten mit persistierender MRD, bei denen eine HSZT durchgeführt wird, erzielen bessere Ergebnisse als Patienten, die sich keiner HSZT unterziehen (Gökbuget et al. 2012a; van Dongen et al. 1998). Bei vielen Patienten kommt es jedoch trotz fortgesetzter Chemotherapie zu einem Rezidiv, während sie auf die HSZT warten. Auch nach alloHSZT haben Patienten mit hohem

MRD-Niveau vor der Transplantation eine ungünstigere Prognose aufgrund einer höheren Rezidivrate (Schrappe 2014; Spinelli et al. 2007).

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

Blinatumomab war im Jahr 2015 der erste Wirkstoff, der zur Behandlung der Ph<sup>+</sup>/t(12;21) B-Vorläufer-ALL in Deutschland zugelassen wurde. Blinatumomab trägt seither dazu bei, den therapeutischen Bedarf in dieser schwerstkranken und schwer zu behandelnden Patientenpopulation zu decken, indem eine komplette Remission (CR / CRh) erreicht und das Überleben nahezu verdoppelt werden kann (G-BA 2017a). Im Vergleich zu Salvage-Therapien, die aufgrund des zytotoxischen Wirkprinzips in der Regel eine stationäre Versorgung erforderlich machen, kann Blinatumomab, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand, eine ambulante Versorgung der Patienten ermöglichen.

Mit der Indikationserweiterung steht nun erstmals erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 % eine Therapieoption zur Verfügung, die im Vergleich zur Chemotherapie die Überlebenszeit verlängert und das Sterberisiko reduziert.

### **Kontraindikationen**

Laut der aktuellen Fachinformation liegen in der Zielpopulation gegenwärtig Einschränkungen der Anwendungsmöglichkeiten von Blinatumomab aufgrund von Kontraindikationen bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels vor. Des Weiteren ist das Stillen während und 48 Stunden nach der Behandlung mit Blinatumomab kontraindiziert (Amgen 2019).

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

Laut der aktuellen Fachinformation sind in dem ersten Zyklus mindestens drei von 28 Behandlungstagen in stationärer Versorgung vorgesehen. In jedem der darauffolgenden Zyklen der Konsolidierungstherapie sind mindestens zwei stationäre Behandlungstage vorgesehen (Amgen 2019). Die weitergehende Versorgung kann, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand des Patienten, ambulant fortgeführt werden.

### **Therapieabbrüche**

Im Verlauf der klinischen Studie MT103-203 (BLAST) kam es bei 12 von 75 Patienten (16,0 %) zum permanenten Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Amgen 2016).

*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. 42 bis 157 Patienten (vgl. Abschnitt 3.2.3).

Für diese schwer zu behandelnden erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) mit minimaler Resterkrankung (MRD<sup>+</sup>), ist Blinatumomab derzeit die einzige verfügbare Therapiealternative mit dem Ziel, eine MRD-Negativität zu erreichen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen und der hohen Unsicherheiten sind Annahmen zum Versorgungsanteil nicht präzise zu treffen.

Es ist anzunehmen, dass die tatsächlich zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten gemäß der Versorgungsrealität zwischen **5.737.874,85 € und 15.212.040,30 €** liegen. Der Berechnung der GKV-Jahrestherapiekosten liegt dabei die mittlere Anzahl an Behandlungszyklen pro Patient von 1,8 gemäß der Fachinformation zugrunde. Für den Fall, dass Patienten ausschließlich 1 Zyklus Blinatumomab als Induktionstherapie erhalten, ergeben sich hierbei Kosten in Höhe von 3.150.205,80 € bis 8.351.708,40 €, für 4 Behandlungszyklen ergeben sich Kosten in Höhe von 3.150.205,80 € bis 33.406.833,60 €.

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

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

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

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

Die Angaben zur Dosierung und Dauer der Behandlung wurden der aktuellen Fachinformation (Stand: Januar 2019) und der Studie MT103-203 (BLAST) entnommen (Amgen 2016, 2019). 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 2018; GMALL 2017; Gökbüget 2011; Hoelzer et al. 2016).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Amgen 2016. *Studienbericht Studie MT103-203 (BLAST): A Confirmatory Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. Data on file.*
2. Amgen 2019. *Fachinformation BLINCYTO<sup>®</sup>*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 24.01.2019.
3. Bassan R. und Hoelzer D. 2011. *Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (5), S. 532–543.
4. Brüggemann M., Gökbuget N. und Kneba M. 2012. *Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle*. Seminars in oncology 39 (1), S. 47–57.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_@view/html/index.html), abgerufen am: 09.03.2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-201\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf), abgerufen am: 05.02.2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Beschluss Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf) über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf), abgerufen am: 30.01.2018.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf), abgerufen am: 09.02.2018.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert am 16. August 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.12.2018 B5, in Kraft getreten am 8. Dezember 2018.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO\\_2018-08-16\\_iK-2018-12-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO_2018-08-16_iK-2018-12-08.pdf), abgerufen am: 11.12.2018.
10. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL): Kompetenznetz Leukämie.* Verfügbar unter: [http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index\\_ger.html](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html), abgerufen am: 03.07.2018.
11. GKV Spitzenverband 2016. *Anlage 1 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen: Gültig ab 01.03.2016.* Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM\\_Anlagenuebersicht\\_zur\\_Hilfstaxe\\_gueltig\\_ab\\_01032016.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_Anlagenuebersicht_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_01032016.pdf), abgerufen am: 03.07.2018.
12. Gökbüget N. 2011. *Stem cell transplantation*, in: Gökbüget N. (Hrsg.), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 101–116.
13. Gökbüget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. 2018a. *Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia.* Blood 131 (14), S. 1–31.
14. Gökbüget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. 2018b. *Supplementary Appendix: Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia.* Blood [Epub ahead of print], S. 1–24.
15. Gökbüget N., Kneba M., Raff T. et al. 2012. *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.
16. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H. et al. 2016. *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 27 (Suppl 5), S. v69-v82.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden.* Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf), abgerufen am: 13.12.2018.
18. Lauer-Fischer 2018. *LAUER-TAXE®: BLINCYTO - Preis- und Produktstand 01.12.2018. Data on file.*
19. Raff T., Gökbüget 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.

20. Schrappe M. 2014. *Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia*. Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2014 (1), S. 244–249.
21. Spinelli O., Peruta B., Tosi M. et al. 2007. *Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica 92 (5), S. 612–618.
22. van Dongen J. J.M., Seriu T., Panzer-Grümayer E. R. et al. 1998. *Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood*. The Lancet 352 (9142), S. 1731–1738.
23. van Dongen J. J.M., van der Velden V. H. J., Brüggemann M. et al. 2015. *Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies*. Blood 125 (26), S. 3996–4009.

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

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

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation von BLINCYTO® entnommen worden (Amgen 2019b).

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

Wenn die Anwendung von BLINCYTO® zur Behandlung einer Philadelphia-Chromosom-negativen, MRD-positiven B-Vorläufer-ALL in Erwägung gezogen wird, muss eine quantifizierbare MRD mithilfe eines validierten Tests mit einer Mindestsensitivität von  $10^{-4}$  bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (Amgen 2019a). Die klinische Testung der MRD ist, unabhängig von der gewählten Methode, durch ein qualifiziertes, in der Methode erfahrenes Labor und gemäß fest etablierten technischen Leitlinien durchzuführen.

#### **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 1 Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 weiteren Zyklen BLINCYTO® als Konsolidierungstherapie, erhalten. Ein einzelner Zyklus der Induktions- oder Konsolidierungstherapie von BLINCYTO® umfasst 28 Tage (4 Wochen) einer intravenösen Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall (insgesamt 42 Tage). Die Mehrheit der Patienten, die auf Blinatumomab ansprechen, erreicht ein Ansprechen nach einem Zyklus (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Daher sind der mögliche Nutzen und die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit einer Fortsetzung der Therapie bei Patienten, die nach 1 Behandlungszyklus keine hämatologische und/oder klinische Besserung aufweisen, vom behandelnden Arzt zu beurteilen.

Empfohlene Dosierung (für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg):

<b>Behandlungszyklus/Behandlungszyklen</b>	
<b>Induktionszyklus 1</b>	
<b>Tage 1-28</b>	<b>Tage 29-42</b>
28 µg/Tag	14-tägiges behandlungsfreies Intervall
<b>Konsolidierungszyklen 2-4</b>	
<b>Tage 1-28</b>	<b>Tage 29-42</b>
28 µg/Tag	14-tägiges behandlungsfreies Intervall

**Dosisanpassungen**

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

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

Tabelle 3-K: Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten

<b>Toxizität</b>	<b>Grad*</b>	<b>Maßnahme für Patienten mit 45 kg oder mehr</b>	<b>Maßnahme für Patienten mit weniger als 45 kg</b>
Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom	Grad 3	BLINCYTO® bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO® mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	BLINCYTO® bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO mit 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag erhöhen.
	Grad 4	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.
Neurologische Toxizität	Krampfanfälle	BLINCYTO® dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.	BLINCYTO® dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.
	Grad 3	BLINCYTO® für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO® mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen. Für eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosis von 24 mg Dexamethason vorbehandeln. Dann Dexamethason schrittweise über 4 Tage reduzieren. Wenn die Toxizität bei 9 µg/Tag auftrat oder wenn es mehr als 7 Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO® dauerhaft absetzen.	BLINCYTO® für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO® mit 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag erhöhen. Wenn die Toxizität bei 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag auftrat oder wenn es mehr als 7 Tage dauert, bis die Toxizität abgeklungen ist, BLINCYTO® dauerhaft absetzen.
	Grad 4	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.	BLINCYTO® dauerhaft absetzen.
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.	Falls klinisch relevant, BLINCYTO® unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO® mit 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO® erwägen.	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO® erwägen.

<b>Toxizität</b>	<b>Grad*</b>	<b>Maßnahme für Patienten mit 45 kg oder mehr</b>	<b>Maßnahme für Patienten mit weniger als 45 kg</b>
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.	BLINCYTO® unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO® mit 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO® erwägen.	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 die Behandlung bei Philadelphia-Chromosom-negativer, MRD-positiver B-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage nachfolgender Zyklen empfohlen.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten pathologischen Störungen des ZNS (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Amgen 2019a)) wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 14 Tage des ersten Zyklus empfohlen. Im zweiten Zyklus wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens zwei Tage empfohlen und die klinische Beurteilung sollte auf der Verträglichkeit gegenüber BLINCYTO® im ersten Zyklus basieren. Vorsicht ist geboten, da Fälle von spät auftretenden ersten neurologischen Ereignissen im zweiten Zyklus beobachtet wurden.

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

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

Wichtiger Hinweis: Den BLINCYTO®-Infusionsschlauch oder intravenösen Katheter nicht durchspülen, insbesondere beim Wechseln des Infusionsbeutels. Durchspülen beim Wechsel des Infusionsbeutels oder beim Beenden der Infusion kann zu einer Überdosierung und entsprechenden nachfolgenden Komplikationen führen. Wenn BLINCYTO® über einen mehr-lumigen Venenkatheter angewendet wird, sollte es über einen dafür bestimmten Infusionsschlauch infundiert werden.

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

Die BLINCYTO<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-Bindungs Kapazität enthält.

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

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

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

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

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

Der Infusionsbeutel muss aus Gründen der Sterilität mindestens alle 96 Stunden durch medizinisches Fachpersonal gewechselt werden.

### **Besondere Patientengruppen**

#### ***Ältere Patienten***

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (im Alter von  $\geq 65$  Jahren) erforderlich, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation (Amgen 2019a). 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 2019a)). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO<sup>®</sup> wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

#### ***Leberfunktionsstörung***

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass eine Auswirkung der Leberfunktion zu Therapiebeginn auf die Blinatumomab-Exposition nicht zu erwarten und eine Anpassung der Anfangsdosis nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Amgen 2019a)). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO<sup>®</sup> wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

### ***Kinder und Jugendliche***

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

Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Amgen 2019a) beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zu einer Dosierung gegeben werden.

### **Prämedikation**

100 mg Prednison intravenös oder eine entsprechende Arzneimitteldosis (z. B. 16 mg Dexamethason) sollten 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO®-Therapie angewendet werden.

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

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

### **Begleitmedikation / Kontrazeption**

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

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

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

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

### **Überwachungsmaßnahmen**

#### ***Neurologische Ereignisse***

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

#### ***Infektionen***

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

***Infusionsreaktionen***

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

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

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

***Neutropenie und febrile Neutropenie***

Laborparameter (einschließlich aber nicht limitiert auf Anzahl der weißen Blutkörperchen und absolute Neutrophilenzahl) sollten routinemäßig während der BLINCYTO<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.

***Pankreatitis***

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis überwacht werden. Die Einschätzung des klinischen Zustands der Patienten kann eine körperliche Untersuchung, die Laboruntersuchung von Serum-Amylase und Serum-Lipase sowie bildgebende Verfahren für das Abdomen wie Ultraschall und andere geeignete diagnostische Maßnahmen beinhalten.

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

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

***Impfungen***

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

***Wechselwirkungen***

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

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

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

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

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

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt B sowie dem Anhang IV der Produktinformation von BLINCYTO® entnommen worden (Amgen 2019b).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

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

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

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

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt D der Produktinformation von BLINCYTO<sup>®</sup> entnommen worden (Amgen 2019b).

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich vor der Markteinführung von BLINCYTO<sup>®</sup> in jedem Mitgliedstaat mit der nationalen Zulassungsbehörde bezüglich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikations-Medien, Verbreitungsmodalitäten sowie alle anderen 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 zwei nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (PASS) ab.

*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.

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

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

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

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

Die folgenden Angaben basieren auf dem Risk-Management-Plan (RMP) und werden zusammenfassend im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht (EMA 2018).

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

Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

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

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

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

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

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Nachfolgendes Rezidiv einer Leukämie bei Kindern einschließlich im ZNS	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Langzeit-Toxizität bei Kindern	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; HIV: Humane Immundefizienz-Virus; HSZT: Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie;  ZNS: Zentralnervensystem  Quelle: EMA 2018</p>		

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

<b>Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder 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 rezidivierter / refraktärer akuter lymphoblastischer B-Vorläuferzell-Leukämie (ALL) Kategorie 3	Beurteilung von ZNS-Symptomen und Untersuchung möglicher prädiktiver Faktoren für ZNS-Ereignisse in Verbindung mit Blinatumomab	Neurologische Ereignisse	laufend	Abschließender klinischer Studienbericht: Juni 2018
Studie 20120215: Randomisierte, offene, kontrollierte adaptive Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des BiTE®-Antikörperkonstrukts Blinatumomab als Konsolidierungstherapie versus konventionelle Chemotherapie bei pädiatrischen Patienten mit B-Zell-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) mit hohem Risiko für das erste Rezidiv Kategorie 3	Beurteilung des ereignisfreien Überlebens (EFS) im Blinatumomab-Arm versus EFS in dem Arm, der die Standard-Konsolidierungstherapie erhält	Langzeit-Sicherheit und - Effektivität	Laufend	Abschließender klinischer Studienbericht erwartet: Juli 2024

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

<b>Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss-berichts</b>
Studie 20150163: Erhebung bei Ärzten, Apothekern und Pflegekräften, die in Europa in die Verordnung, Zubereitung und Verabreichung von Blinatumomab involviert sind, zur Beurteilung der Effektivität zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung Kategorie 3	Primäres Ziel: Beurteilung der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung hinsichtlich der Verbreitung, der Kenntnis und des Einflusses auf das Verhalten von Ärzten, Apothekern und medizinischem Fachpersonal	Neurologische Ereignisse, Medikationsfehler	Geplant	Abschließender klinischer Studienbericht: Q2 2019
Studie 20150228: Querschnittserhebung bei Patienten, die Blinatumomab erhalten, und bei Betreuern in der klinischen Routinepraxis in Europa zur Beurteilung der Effektivität zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung Kategorie 3	Primäres Ziel: Beurteilung der Lehrmaterialien hinsichtlich Kenntnis und Erhalt Sekundäres Ziel: Bestimmung des Kenntnisstandes in Bezug auf die Informationen in den Lehrmaterialien Beurteilung der Einhaltung der Anweisungen in den Lehrmaterialien für Patienten	Neurologische Ereignisse, Medikationsfehler	Geplant	Abschließender klinischer Studienbericht: Q3 2018
Studie 20170610: Gesamtüberleben und Inzidenz von transplantationsbedingten unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach allogener Stammzelltransplantation: Induktion mit Blinatumomab versus Induktion mit Chemotherapie Kategorie 3	Primäres Ziel: Datengenerierung zur HSZT für Patienten mit ALL, z.B. welche Art von HSZT, Herkunft der HSZ, Spender-Typ, vorbereitendes Regime, funktioneller Status und Krankheitsmerkmale der ALL.	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Geplant	Finales Protokoll: Q2 2019 Interim-Studienbericht: Q2 2022 Abschließender klinischer Studienbericht: Q2 2025

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

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

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

<b>Studie/Aktivität</b> <b>Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss-berichts</b>
Studie 20130320: Unverblindete, multizentrische Studie zum erweiterten Zugang zu Blinatumomab zur Behandlung pädiatrischer und jugendlicher Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer akuter lymphatischer B-Vorläufer-Leukämie (B-Vorläufer-ALL) (Rialto-Studie) Kategorie 3	Primäres Ziel: Schätzung der Inzidenz während der Behandlung auftretender und behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Blinatumomab bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit B-Vorläufer-ALL mit zweitem oder späterem Knochenmark-Rezidiv, mit einem beliebigen Mark-Rezidiv nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT) oder einer gegen andere Therapien refraktären Erkrankung	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	laufend	Finales Protokoll: Q2 2018 Abschließender klinischer Studienbericht: Q2 2034
ALL: Akute lymphatische Leukämie; BiTE®: Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt; EFS: Ereignisfreies Überleben; HSZT: Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; PSUR: Periodic Safety Update Report; Q: Quartal; ZNS: Zentralnervensystem Quelle: EMA 2018				

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Amgen 2019a. *Fachinformation BLINCYTO®*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 24.01.2019.
2. Amgen 2019b. *Summary of Product Characteristics BLINCYTO®*. *Data on file*.
3. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Assessment report BLINCYTO (blinatumomab): EMEA/H/C/003731/II/0018. EMA/561153/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Verfügbar unter:

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