

**Dokumentvorlage, Version gemäß
Beschluss vom 05.12.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 3 F

*Zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter
und Säuglingen mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer
ALL*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 18.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	95
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	101

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	102
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinisches Bild der ALL.....	15
Tabelle 3-2: Prognosefaktoren bei der B-ALL des Erwachsenen.....	18
Tabelle 3-3: Prognosefaktoren bei der B-ALL von Kindern und Jugendlichen	19
Tabelle 3-4: Wichtigste Komponenten der ALL-Therapie	23
Tabelle 3-5: Inzidenz der Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.....	30
Tabelle 3-6: Anzahl der Säuglinge ($<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in Deutschland von 2015 bis 2020.....	30
Tabelle 3-7: Anzahl der neu erkrankten pädiatrischen ALL-Patientinnen und -Patienten $<$ 18 Jahre in Deutschland von 2018 bis 2022 nach Geschlecht	31
Tabelle 3-8: Inzidenz der Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL.....	34
Tabelle 3-9: Anzahl der neuerkrankten erwachsenen ALL-Patientinnen und -Patienten \geq 18 Jahre in Deutschland von 2017 bis 2021 nach Geschlecht	35
Tabelle 3-10: Inzidenz der Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL bei erwachsenen Patientinnen und Patienten von \geq 18 Jahren.....	37
Tabelle 3-11: Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten (Alter $>$ 18 Jahre) mit neu diagnostizierter, Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL, in Deutschland von 2014 bis 2022 gemäß GMALL-Register.....	38
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-13: Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet.....	41
Tabelle 3-14: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von ALL	44
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Versicherten	44
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-20: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	64
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-25: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL	77
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei B-Zell-Vorläufer-ALL bei Erwachsenen in der Konsolidierungstherapie	77
Tabelle 3-27: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL nach Induktionstherapie.....	78
Tabelle 3-28: Dosisanpassungen von BLINCYTO.....	78
Tabelle 3-29: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	86
Tabelle 3-30: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans.....	90
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	96
Tabelle 3-32: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Ablauf der ALL-Therapie.....	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
Abs.	Absatz
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALL-REZ BFM Register	ALL-Rezidiv Berlin-Frankfurt-Münster Register
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
B-ALL	B-Zell ALL
BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BiTE [®]	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-cell Engager Antibody Construct)
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
CD19+	CD19-positiv
CD20+	CD20-positiv
CLS	Kapillarleck-Syndrom (Capillary Leak Syndrome)
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CR-Rate	Kumulative Rate kompletter Remissionen
CRh*	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with Partial Haematologic Recovery)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CVAD	Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason

Abkürzung	Bedeutung
CYP450	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
d. h.	Das heißt
DIC	Disseminierte intravaskuläre Koagulation (Disseminated Intravascular Coagulation)
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GGT	Gammaglutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft versus Host Disease
h	Stunde (hora)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
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
i.t.	Intrathekal
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
Max	Maximum
MAS	Hämophagozytische Histiozytose / Makrophagenaktivierungs-Syndrom
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
Min	Minimum
MLL	Mixed Lineage Leukämie
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nr.	Nummer
NR	Non-Responder
PASS	Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (Post-Autorisation Safety Study)
PBRER	Periodischer Nutzen-Risiko-Bewertungsbericht (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)
PCR	Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom positiv / negativ
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodisch aktualisierter Sicherheitsbericht (Periodic Safety Update Report)
Q	Quartal
REZ	Rezidiv
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risiko-Management-Plan (Risk-Management-Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
t	Translokationen
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

Abkürzung	Bedeutung
TLS	Tumorlyse-Syndrom
u. a.	Unter anderem
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
vgl.	Vergleiche
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Blinatumomab wurde gemäß Verordnung Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens eingestuft. Am 24.07.2009 erhielt es von der Europäischen Kommission den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), EU/3/09/650 (1). Damit gilt der **medizinische Zusatznutzen** nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V als **belegt**. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet fand kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Orphan Drug Status von Blinatumomab wurden der Liste der Zulassungsempfehlungen für Orphan Drugs entnommen (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2014. Public summary of opinion on orphan designation - Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu309650-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-blinatumomab-treatment-acute-lymphoblastic-leukaemia_en.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]

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

Eine Leukämie ist eine progressive maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, die sich durch eine stark vermehrte Bildung unreifer, funktionsunfähiger weißer Blutkörperchen auszeichnet. Diese Leukämiezellen verdrängen gesunde blutbildende Zellen im Knochenmark und peripheren Blut, wodurch lebenswichtige Funktionen wie die adäquate Immunreaktion und die Sauerstoffversorgung des Gewebes beeinträchtigt werden. Darüber hinaus können sie Lymphknoten, Milz, Leber und andere Organe infiltrieren – mit mitunter fatalen Folgen wie Infektionen, Kreislaufkollaps und Multiorganversagen (1-3).

Leukämien werden basierend auf der Aggressivität des Krankheitsverlaufs (akut oder chronisch) und beteiligtem Zelltyp (myeloisch oder lymphatisch) in vier Hauptformen unterteilt (4). 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) (5). Akute Leukämien sind durch einen plötzlichen Ausbruch und eine sehr rasche Progredienz gekennzeichnet, während die Entwicklung und das Fortschreiten chronischer Leukämien langsamer und im Anfangsstadium häufig symptomarm und daher lange unbemerkt erfolgt. Während Patientinnen und Patienten mit chronischen Leukämien oft mehrere Jahre überleben können, versterben Patientinnen und Patienten mit akuten Leukämien ohne Behandlung innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten nach Auftreten der ersten Symptome (4, 6).

In den meisten Fällen bleibt die eigentliche Ursache einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) ungeklärt. Während spezifische Risikofaktoren unbekannt sind, gibt es bestimmte endogene und exogene Faktoren, die mit einer erhöhten Inzidenz der ALL assoziiert sind. Zu den Risikofaktoren zählen die Exposition gegenüber myelotoxischen Substanzen, durch hohe Strahlenexposition ausgelöste Chromosomenschäden und bestimmte hereditäre Erkrankungen (1, 7).

Die jährliche Gesamtinzidenz der ALL beträgt 1,1 / 100.000. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter fünf Jahren (5,3 / 100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Patientinnen und Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht

einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter von über 80 Jahren (2,3 / 100.000). Es besteht eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,4 : 1,0) (1, 7).

Symptome und klinische Merkmale der ALL

Gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) betrifft die ALL (ICD-10 Code C91.0) die Lymphoblasten und führt zu einer erheblichen Störung der Blutbildung - es kommt zu Zytopenien aller drei Zellreihen (Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie) (1). Diese Blutbildungsstörung manifestiert sich in diversen und zunehmend schweren Symptomen wie Abgeschlagenheit und Erschöpfung, Blutergüssen und Blutungen sowie einer erheblichen Beeinträchtigung des Immunsystems: Selbst normalerweise harmlose Infektionen können zu schweren Komplikationen führen. Weitere Symptome können durch eine Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) hervorgerufen werden, darunter Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krampfanfälle und Erbrechen (Tabelle 3-1) (2, 3, 8). Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten können Schmerzen in den Gelenken oder Extremitäten die einzig hinweisenden Symptome sein (3, 9, 10).

Tabelle 3-1: Klinisches Bild der ALL

Befall	Primäre Auswirkung	Symptome / Effekte auf die Patientinnen und Patienten
Hämatologische Insuffizienz aufgrund eines Befalls des Knochenmarks	Anämie	Blasse Haut und Schleimhäute, Tachykardie, Dyspnoe, Schwindel, Leistungsminderung
	Granulozytopenie	Bei Hypo- oder Hyperleukozytose oder normal hohen Gesamtleukozytenzahlen im Blutbild: Fieber, Infektneigung / Infektionen
	Thrombozytopenie	Blutungsneigung, Hämatomneigung, Petechien, Blutungen
Sekundäre lymphatische Organe	Lymphomegalie	Lymphknotenschwellungen, dadurch mögliche Beeinträchtigung anderer Organe
	Splenomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominelle Schmerzen
	Mediastinaltumor	Atembeschwerden
Leber	Hepatomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominelle Schmerzen
Periphere Zirkulation	Leukozytose	-
Knochen und Gelenkbefall		Knochen- und Gelenkschmerzen
Zentralnervensystem	Neurologische Störungen	Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krämpfe, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühl, Beeinträchtigung des Sehvermögens
ALL: Akute lymphatische Leukämie Quelle: (1-3, 8)		

Aufgrund der exponentiellen Vermehrung der lymphatischen Blasten entwickeln sich die Krankheitssymptome einer ALL häufig binnen Tagen und gehen mit einem schnellen Verlust

der körperlichen Leistungsfähigkeit einher (1). Die meisten Patientinnen und Patienten mit ALL suchen aufgrund der schwerwiegenden Symptome den ärztlichen Notdienst auf. Typischerweise wird die korrekte Diagnose dann innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen gestellt. Aufgrund der Schwere und Progredienz der Symptome führt diese Diagnose immer zur umgehenden stationären Aufnahme ins Krankenhaus.

Diagnostik und Klassifikation der ALL

Im Allgemeinen schließt sich einem auffälligen Befund einer Untersuchung des peripheren Bluts eine Knochenmarkaspiration / Biopsie sowie spezielle hämatologische Untersuchungen zur Feststellung des ALL-Subtyps und chromosomaler Aberrationen an. Die Diagnose wird bestätigt, wenn das Knochenmark $\geq 20\%$ bzw. 25% Lymphoblasten enthält (1, 11).

In Deutschland wird die ALL in der klinischen Praxis anhand immunologischer Subtypen gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeteilt. Die ALL wird in B-Zell- und T-Zell-Typen unterteilt, basierend auf den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, von denen die entarteten Zellen abstammen (1). Dieser sogenannte Immunphänotyp wird über den Nachweis charakteristischer Zelloberflächenmarker, wie z. B. CD19, das bei nahezu allen Patientinnen und Patienten nachweisbar ist, per Durchflusszytometrie bestimmt (12, 13). Die B-Zell ALL (B-ALL) wird, je nach Differenzierungsgrad, als ALL unreifer B-Zellen bzw. B-Vorläufer ALL oder als reife B-ALL bezeichnet, wobei letztere neben dem charakteristischen Immunphänotyp molekulargenetisch durch eine MYC-Translokation charakterisiert ist. Die B-Vorläufer ALL umfasst die Subtypen pro-B ALL, common B-ALL und prä-B ALL. Bei ca. 76 % aller ALL-Fälle erwachsener Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine B-ALL, wobei innerhalb der B-ALL ca. 95 % der Fälle als eine B-Vorläufer ALL klassifiziert sind (1, 11). Bei 80 % bis 85 % aller pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit ALL liegt eine B-Vorläufer ALL vor (14, 15).

Innerhalb der ALL wurden weitere Subgruppen und Aberrationen bzw. Mutationen mit prognostischer Relevanz identifiziert (7). Die häufigste genetische Anomalie bei der ALL erwachsener Patientinnen und Patienten ist die Translokation t(9;22) zwischen den Chromosomen 9 und 22, wodurch ein BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog)-Fusionsgen bzw. das Philadelphia-Chromosom (Ph) entsteht. Etwa 30 % bis 50 % der Erwachsenen, jedoch nur 2 % bis 5 % aller Kinder mit B-Vorläufer ALL weisen diese Anomalie auf, die als Philadelphia-Chromosom positiv (Ph⁺) bezeichnet wird. Die größere Patientengruppe innerhalb der B-Vorläufer ALL sind Philadelphia-Chromosom negative (Ph⁻) Patientinnen und Patienten, mit einem Anteil von 50 % bis 70 % bei Erwachsenen bzw. 95 % bis 98 % bei Kindern (1, 11, 14, 16).

Ein weiteres Klassifizierungsmerkmal wird zum Zeitpunkt der Primärdiagnose und im Therapieverlauf bestimmt: die minimale (oder messbare) Resterkrankung (MRD). Die MRD wird bestimmt, um die Remission und ein mögliches Therapieversagen zu beurteilen (7). Unter MRD versteht man das Verbleiben einer geringen Zahl leukämischer Blasten im Knochenmark, welche unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze liegt (1, 7). Die Sensitivität der Methoden zur Bestimmung der Anzahl leukämischer Blasten und der MRD unterscheidet sich stark: Die

Nachweisgrenze der Mikroskopie liegt beispielsweise bei 5 % bis 1 % (entspricht dem Nachweis einer Leukämiezelle unter 20 bzw. 100 normalen Zellen), während andere molekularbiologische Methoden Nachweisgrenzen von 0,01 % und geringer erreichen. Zur präzisen Bestimmung der MRD stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, unter anderem Analysen basierend auf Durchflusszytometrie oder Polymerasekettenreaktion (PCR) (1, 7, 17). Die Untersuchung muss in Referenzlaboren durchgeführt werden, die an internationalen Qualitätssicherungsverfahren teilnehmen (1). Ein negatives MRD-Niveau ist dabei definiert als die Absenkung der Zahl von Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze von 0,01 % und wird als komplette molekulare Remission bezeichnet (1). Bei Patientinnen und Patienten in hämatologischer Komplettremission, bei denen mit diesen sensitiven Methoden dennoch leukämische Zellen nachgewiesen werden, liegt eine MRD vor, was auch als molekulares Therapieversagen bezeichnet wird (1).

Prognosefaktoren der ALL

Die ALL ist eine sehr aggressive Erkrankung, bei der allerdings in den letzten drei Jahrzehnten erhebliche Fortschritte in der Therapie erzielt werden konnten. Bei Erwachsenen wurden die Heilungschancen in diesem Zeitraum von 10 % auf über 50 % erhöht (18). Im Kindes- und Jugendalter ist die Prognose bedeutend besser, hier werden heute Langzeit-Überlebensraten von ca. 90 % erzielt (19). Säuglinge (Kinder < 1 Jahr) hingegen weisen eine sehr aggressive Erkrankungsform mit schlechter Prognose auf, die Rate des erkrankungsfreien Überlebens nach sechs Jahren beträgt nur 46 % (20).

Die Prognose hängt dabei von mehreren Faktoren ab. Etablierte prognostisch günstige Faktoren sind u. a. ein junges Alter, eine kurze Zeit bis zur kompletten Remission (CR), eine lange Dauer der CR, ein günstiges zytogenetisches Profil und eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen. Die MRD ist der wichtigste Prognosefaktor bei der ALL (1, 7, 11, 21-24). Die aktuell gültigen Prognosefaktoren für erwachsene Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst. Die Prognosefaktoren ermöglichen eine risikoadaptierte Therapie der ALL, die zu einer wesentlichen Verbesserung der Heilungschancen beiträgt (7).

Tabelle 3-2: Prognosefaktoren bei der B-ALL des Erwachsenen

Kategorie	Risikofaktor (ungünstige Prognose)
Bei Diagnose	
Leukozytenzahl	> 30.000/ μ l
Immunologischer Subtyp	Pro-B ALL
Zytogenetik / Molekulargenetik	t(4; 11) – <i>KMT2A-AFF1</i> -Fusionsgen Komplex aberranter Karyotyp
Alter	> 35 Jahre
Individuelle Remission unter Therapie	
Späte komplette Remission (CR)	> 3 Wochen (nach Induktionsphase II oder später)
Minimale Resterkrankung (MRD)	MRD-Niveau über 10^{-4} nach Frühkonsolidation MRD-Niveau über 10^{-4} nach vorheriger molekularer CR
ALL: Akute lymphatische Leukämie; B-ALL: B-Zell ALL; CR: Komplette Remission; μ l: Mikroliter; MRD: Minimale Resterkrankung; t: Translokationen Quelle: (1, 7, 11, 25, 26), adaptiert	

Die Prognosefaktoren, die in Tabelle 3-2 aufgeführt sind, dienen zur Unterscheidung zwischen einer Standardgruppe und einer Hochrisikogruppe. Patientinnen und Patienten, die keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen, gehören zu der Standardgruppe. Patientinnen und Patienten, die mindestens einen der ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen, zählen zu der Hochrisikogruppe (1).

Die prognostischen Faktoren der Therapie der ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Prognosefaktoren bei der B-ALL von Kindern und Jugendlichen

Faktor	Günstige Prognose	Ungünstige Prognose
Leukozytenzahl	< 20.000/ μ l	> 100.000/ μ l
Alter	1 bis 5 (9) Jahre	< 1 Jahr, \geq 10 (> 14) Jahre
Ansprechen nach 7 Tagen Prednison Vortherapie (plus i.t. MTX)	< 1.000 Blasten/ μ l	\geq 1.000 Blasten/ μ l
Ansprechen auf initiale Induktionstherapie (Dauer: 4 bis 5 Wochen)	M1-Mark ^a	M2-, M3-Mark (d. h. NR Tag 33) ^a
Nachweis von MRD	Negativ nach 5 Wochen	Positiv ($\geq 10^{-3}$) nach 12 Wochen
Chromosomenzahl	> 50	< 45
Translokationen / Fusionsgene	t(12;21) / <i>ETV6-RUNX1</i>	t(9;22) / <i>BCR-ABL</i> ; t(17;19) <i>TCF3-HLF</i> ; <i>KMT2A</i> -Neuanordnungen
Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens nach 5 Jahren	0,90	Abhängig von Konstellation zwischen 0,10 und 0,60
a: M1-Mark: < 5 % Blasten; M2-Mark: \geq 5 % bis < 25 % Blasten; M3-Mark: \geq 25 % Blasten im Knochenmark. B-ALL: B-Zell ALL; BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; d. h.: Das heißt; i.t.: Intrathekal; μ l: Mikroliter; MRD: Minimale Resterkrankung; MTX: Methotrexat; NR: Non-Responder; t: Translokationen Quelle: (10)		

Auch bei Kindern werden wie bei Erwachsenen neben seltenen molekulargenetischen Veränderungen vor allem die initiale Leukozytenzahl, das Alter und das Ansprechen auf die Therapie als wichtigste Risikofaktoren angesehen.

Etwa 75 % der Säuglings-ALL-Patientinnen und Patienten tragen eine Mixed Lineage Leukämie (MLL)-Translokation, die ein starker unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Ergebnis ist (20). Darüber hinaus ist die Säuglings-ALL häufig mit höheren weißen Leukozytenzahlen bei Diagnosestellung, einem sehr unreifen pro-B-ALL-Phänotyp und einer Glukokortikoidresistenz assoziiert (27).

Besonders schlecht ist die Prognose bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung unabhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten. Eine rezidierte ALL liegt vor, wenn eine Wiedererkrankung nach erreichter CR auftritt. Bei einem Rezidiv treten bedingt durch die erneute Ausbreitung der Krebszellen in der Regel vergleichbare Symptome zum klinischen Bild in der Erstdiagnose auf (vgl. Tabelle 3-1). Die Patientinnen und Patienten sind schnell polysymptomatisch und benötigen aufgrund ihres lebensbedrohlichen Zustands umgehend eine Therapie. Rezidive treten bei ALL-Patientinnen und -Patienten meist innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Diagnosestellung und nur noch sehr selten nach mehr als fünf Jahren auf.

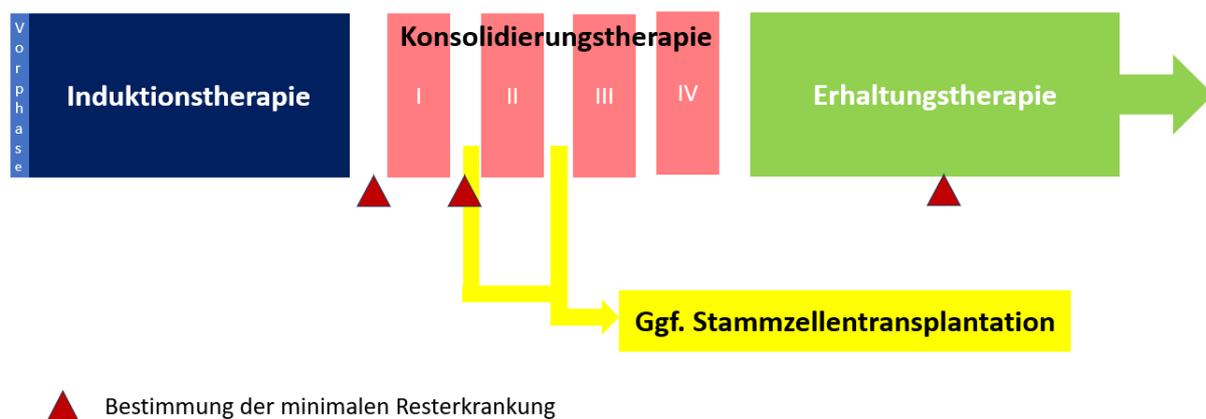
Insbesondere die auch bewertungsrelevante Population der Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und < 1 Jahr) mit Rezidiv haben eine besonders schlechte Prognose, nur ca. 20 % der Kinder

überleben (20, 27). Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtert sich die Aussicht auf Heilung nochmals erheblich.

Therapie der ALL

Die neu diagnostizierte ALL wird unabhängig vom Alter mit einer intensiven Chemotherapie unter Verwendung verschiedener Zytostatika behandelt, ggf. ergänzt durch Immuntherapien und eine Stammzelltransplantation. Die Behandlung zielt darauf ab, die Leukämiezellen überall im Körper vollständig zu zerstören, um das Knochenmark wieder in seine ursprüngliche Funktion, die Blutbildung, zurückzuführen.

Die Behandlung der ALL erfolgt in Therapiephasen: der Induktions-, der Konsolidierungs- und der Erhaltungstherapie (Abbildung 3-1). In jeder Phase wird die chemotherapeutische Behandlung in mehreren Zyklen verabreicht. Ziel der Induktionstherapie ist es, eine CR zu erreichen. Die Behandlung führt im Erfolgsfall zu einer Abnahme der Blastenzahl und der Wiederherstellung einer normalen Hämatopoese. Nachdem eine CR erreicht wurde, erhalten die Patientinnen und Patienten eine Postremissionstherapie, welche aus Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie besteht. Die Konsolidierungstherapie dient der Aufrechterhaltung der CR und der Restitution der physiologischen Hämatopoese. Neben einer medikamentösen Behandlung kann hier auch eine Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation durchgeführt werden. Ziel der anschließenden Erhaltungstherapie ist die Festigung der CR. Die gesamte Therapiedauer beträgt im Allgemeinen ca. 2,5 Jahre (1, 7).



▲ Bestimmung der minimalen Resterkrankung

Abbildung 3-1: Ablauf der ALL-Therapie

ALL: Akute lymphatische Leukämie

Quelle: Eigene Darstellung nach Leitlinie der DGHO 2022 (1)

Die Induktionstherapie besteht aus einer Chemotherapie, in der mehrere Arzneimittel kombiniert werden. Sie zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit die Mehrzahl der Leukämiezellen zu vernichten, das heißt, eine möglichst komplette Remission herbeizuführen. Der Therapieplan wird dabei an das Risikoprofil der Patientinnen und Patienten angepasst, wobei ein höheres Risiko eine intensivere Behandlung impliziert. Dies gilt sowohl für Kinder als auch für Erwachsene, wobei die Kriterien der Risikostratifizierung unterschiedlich und im Kindesalter international auch nicht völlig einheitlich sind (9).

Bei allen Patientinnen und Patienten sollte vor Beginn der Induktionstherapie eine Vorphase-Therapie zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms erfolgen. Häufig verwendete Arzneimittel sind hier Dexamethason und Cyclophosphamid. Standardarzneimittel für die eigentliche Induktionstherapie sind in Deutschland Vincristin und Dexamethason in Kombination mit einem Anthrazyklin-Derivat (meist Daunorubicin / Doxorubicin). Zusätzlich wird in der Induktionstherapie Asparaginase eingesetzt. In einer zweiten Phase der Induktion erfolgt die Zugabe weiterer Arzneimittel (z. B. Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin, intrathekales Methotrexat). Die Induktionstherapie erstreckt sich über einen Zeitraum von ca. sieben Wochen (1, 7). Die kumulative Rate kompletter Remissionen (CR-Rate) nach der Induktionstherapie beträgt bei Erwachsenen, abhängig vom Alter, etwa 80 % bis 90 % (7). Bei Kindern führt die Induktionstherapie in fast 95 % der Fälle zu einer CR (27, 28).

Die folgende, mehrere Monate dauernde Konsolidierungstherapie hat das Ziel, durch den Einsatz weiterer Zytostatikakombinationen und ggf. Immuntherapeutika die verbliebenen Leukämiezellen bzw. eine MRD zu eliminieren und eine molekulare Remission zu erreichen. Eine MRD ist in etwa 20 % bis 30 % der Fälle mit B-Vorläufer ALL trotz Erreichens einer CR noch vorhanden (21, 29, 30). Ein wichtiger Bestandteil dieser Therapiephase ist die präventive Behandlung des ZNS mittels intrathekaler Chemotherapie, ggf. ergänzt durch eine Schädelbestrahlung. Dies soll verhindern, dass sich Leukämiezellen im Gehirn oder Rückenmark ansiedeln oder weiter ausbreiten. Während der zyklischen Konsolidierungstherapie kommen wechselnde Substanzen zum Einsatz, insbesondere hochdosiertes Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin, eine erhöhte Dosisintensität der Asparaginase sowie die Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion). Patientinnen und Patienten, bei denen eine MRD nachweisbar ist, erhalten in der Regel eine zielgerichtete Immuntherapie (1).

Unter dem Begriff der Konsolidierungstherapie wird auch die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) subsummiert. Diese wird insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risikostatus oder mit nachweisbarer MRD sowie bei Therapieversagen eingesetzt (1). Eine alloHSZT wird meist bei Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 55 bis 60 Jahren durchgeführt (31). Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wird die Indikation zur alloHSZT zurückhaltender gestellt, sie kommt in der Regel nur bei einem erhöhten Rezidivrisiko sowie nachgewiesenem molekularem Therapieversagen zum Einsatz (10).

Vor einer alloHSZT erhalten die Patientinnen und Patienten eine so genannte Konditionierungstherapie. Dies ist eine hoch dosierte Chemotherapie, die das gesamte Knochenmark und im Idealfall auch alle Leukämiezellen zerstören soll. In der Regel wird diese Chemotherapie mit einer Ganzkörperbestrahlung kombiniert. Die Dosis ist wegen der Nebenwirkungen auf Lunge und Magen-Darm-Trakt auf zwölf Gray (Maßeinheit für Strahlendosen) limitiert. Dies führt zu einer Zerstörung sämtlicher Knochenmarkszellen (insbesondere der Stammzellen) und ist nur möglich, wenn sofort nach der Bestrahlung gesunde Stammzellen zur Transplantation verfügbar sind (32).

Bei Patientinnen und Patienten mit Standardrisiko und nicht mehr nachweisbarer MRD wird die Konsolidierungstherapie mit alternierenden Chemotherapieblöcken fortgeführt. Im

Anschluss an diese Therapiephase erfolgt bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2,5 Jahren eine Erhaltungstherapie, die sich meist aus nur zwei Arzneimitteln zusammensetzt: Methotrexat, das einmal wöchentlich intravenös gegeben wird, und Mercaptopurin, welches täglich als Tablette eingenommen wird (1, 7, 10).

In Tabelle 3-4 sind die bei der Behandlung einer ALL zum Einsatz kommenden Therapeutika bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen aufgeführt.

Tabelle 3-4: Wichtigste Komponenten der ALL-Therapie

Induktionstherapie	Postremissionstherapien	
	Konsolidierungstherapie / Reinduktionstherapie	Erhaltungstherapie ^a
<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason oder Prednison • Vincristin • Anthrazyklin-Derivat (Daunorubicin / Doxorubicin) • (Pegylierte) Asparaginase • Cyclophosphamid • Cytarabin • 6-Mercaptopurin • Methotrexat • Etoposid • Thioguanin 	<ul style="list-style-type: none"> • Hochdosis-Methotrexat • Hochdosis-Cytarabin • (Pegylierte) Asparaginase • Ggf. Reinduktion • Ggf. alloHSZT 	<ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat • 6-Mercaptopurin • Vincristin / Prednison
<p>Zielgerichtete Therapien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (für CD20+ Erkrankung) • Blinatumomab^b 		
<p>ZNS-Prophylaxe (intrathekale Therapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat • Cytarabin • Steroide • Ggf. Ganzhirnbestrahlung 		
<p>Grundsätzlich kommt nur eine Auswahl der genannten Substanzen in festgelegter Abfolge zum Einsatz.</p> <p>a: Für Patientinnen und Patienten, die keine alloHSZT erhalten haben bzw. keine Verlaufsbeobachtung des MRD-Niveaus durchgeführt wurde. Die Erhaltungstherapie wird bis zu einer Gesamttherapiedauer von ca. 2,5 Jahren durchgeführt.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation wird Blinatumomab als Monotherapie angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen mit CD19+ rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL. Bei Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) B-Vorläufer ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben. • Erwachsenen mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 %. • Pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiviert ist. • Pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. • Erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (33). <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; bzw.: Beziehungsweise; CD: Cluster of Differentiation; ggf.: Gegebenenfalls; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph+/-: Philadelphia-Chromosom positiv / negativ; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; ZNS: Zentralnervensystem</p> <p>Quelle: (1, 9-11, 25), adaptiert</p>		

International gibt es sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zahlreiche unterschiedliche ALL-Therapieprotokolle, die sich u. a. in Details zu Dosierungen, Anwendungsintervallen und

Medikamentenauswahl unterscheiden; keines davon gilt jedoch als überlegen oder als Standard (1, 9-11, 13, 31, 34). Der Therapiealgorithmus für Kinder unter einem Jahr folgt einer vergleichbaren Struktur: Der Induktionstherapie folgt die Konsolidierungstherapie mit sich anschließender Erhaltungstherapie bis zu zwei Jahren oder einer alloHSZT (20, 35, 36).

Ein ALL-Rezidiv stellt unabhängig vom Lebensalter immer einen akuten medizinischen Notfall dar, in dem schnell und konsequent gehandelt werden muss. Die Therapie des Rezidivs folgt im Grundsatz den gleichen Prinzipien wie die Primärtherapie, die Prognose ist jedoch deutlich schlechter (1, 10). Die Auswahl der Therapiekomponenten wird durch verschiedene Faktoren bestimmt, wie z. B. das vorliegende Risikoprofil, Subtyp, Dauer der ersten Remission, Alter, Spenderverfügbarkeit, verfügbare Zielstrukturen, Therapiephase oder Befallsmuster. Ziel der erneuten Induktionstherapie ist es, eine zweite Remission zu erreichen (10).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die vorliegenden Anwendungsgebiete umfassen Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit rezidivierender / refraktärer Ph- CD19-positive (CD19+) B-Vorläufer ALL sowie erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Die bereits bestehenden Zulassungen für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von einem Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv im Rahmen der Konsolidierungstherapie sowie Patientinnen und Patienten im Alter von einem Jahr oder älter, die refraktär sind oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiviert sind, wurden jeweils erweitert auf Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr). Die entsprechenden Zulassungen ab einem Jahr wurden bereits durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet (37, 38).

Da die Nutzenbewertung für die pädiatrische Indikation für Kinder ab einem Jahr bereits erfolgt ist, fokussiert das vorliegende Dossier u. a. auf die differente Patientenpopulation von Säuglingen im Alter von einem Monat bis unter einem Jahr. Ein Rezidiv nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener alloHSZT ist aufgrund der sehr langen – in der Regel mehrjährigen – Therapiedauer der ALL im Säuglingsalter (< 1 Jahr) nahezu ausgeschlossen (vgl. Abbildung 3-1). Vereinzelt (in ca. 5 % der Fälle) sprechen Säuglinge nicht auf die Induktionstherapie an und weisen somit eine refraktäre Erkrankung auf, oder es kommt unter laufender Erstlinientherapie zu einem sehr frühen Rezidiv noch innerhalb des ersten Lebensjahres, das per Definition als Hochrisiko-Rezidiv eingestuft wird (27, 39). Daraus ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet für Säuglinge zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie, sowie
- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL.

Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die für eine Behandlung mit Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommen, befinden sich nach erfolgter Induktionstherapie in der Phase der Konsolidierung. Für Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie eine nachweisbare MRD bzw. ein molekulares Therapieversagen aufweisen, wurde Blinatumomab bereits 2019 durch die Europäische Kommission zugelassen und durch den G-BA bewertet (40). Im Folgenden wird daher ausschließlich auf die bewertungsrelevante Patientenpopulation:

- Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Bezug genommen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Während viele Krebsarten ältere Menschen betreffen, beträgt das mediane Erkrankungsalter bei der ALL nur 20 Jahre (41). Dieser Median resultiert aus einer Verteilung der Inzidenz, wobei der absolute Häufigkeitsspitzen bei einem Lebensalter von unter fünf Jahren und der zweite Häufigkeitsspitzen bei über 80 Jahren liegt (1, 7), woraus sich unterschiedliche Strategien und Ziele des therapeutischen Vorgehens ergeben. Grundsätzlich ist aber der Therapieanspruch eine Heilung der Erkrankung, unabhängig vom Alter der Patientin bzw. des Patienten. Dieser Anspruch wird, trotz bedeutender Fortschritte in der Therapie dieser früher infausten Erkrankung, auch heute noch unvollständig eingelöst.

Dies hat gravierende Konsequenzen für die Betroffenen, sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter: Als akute Leukämieform führt die ALL, so keine Heilung erreicht werden kann, häufig rasch zum Tode. Laut Auswertungen des Registers der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) beträgt die Überlebenschance der Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren nach drei Jahren 77 %, der Patientinnen und Patienten im Alter von > 55 Jahren nur 36 % (42, 43). In Deutschland werden die verlorenen Lebensjahre aufgrund von ALL bei Erwachsenen auf durchschnittlich 26 Jahre geschätzt. Somit übersteigen die aufgrund der ALL verlorenen Lebensjahre bei weitem jene anderer, häufigerer maligner Erkrankungen (44).

Die Prognose von Kindern und Jugendlichen mit einer ALL ist deutlich besser als bei Erwachsenen. Derzeit können ca. 80 % der Kinder und Jugendlichen, die an einer ALL

erkranken, nach primärer Therapie von der Leukämie geheilt werden, etwa ca. 10 % bis 15 % erleiden jedoch ein Krankheitsrezidiv (45). Säuglinge (Kinder < 1 Jahr) weisen hingegen eine sehr aggressive Erkrankungsform mit schlechter Prognose auf, das erkrankungsfreie Überleben nach sechs Jahren liegt bei nur 46 % (20). Insbesondere Säuglinge mit rezidivierter ALL haben eine besonders schlechte Prognose, nur ca. 20 % der Kinder überleben (27). Ein letaler Ausgang der Erkrankung im Säuglings- oder Kindesalter stellt einen besonders tragischen Verlauf dar. Die rezidivierte ALL ist die am weitesten verbreitete Todesursache in der pädiatrischen Onkologie (10, 14, 16, 46-51). Die Lebenserwartung betroffener Kinder mit ALL reduziert sich schätzungsweise um durchschnittlich 73 Jahre (44).

Zudem müssen Spätfolgen der Erkrankung und der Therapie in Erwägung gezogen werden, die bei kindlichen Leukämien besonders ausgeprägt sind; die kumulative Belastung durch Spätfolgen im Alter von 35 Jahren ist nach kindlichen Leukämien etwa viermal so hoch wie bei Keimzelltumoren (52). Ein deutlicher Beleg hierfür ist u. a. eine häufigere Hospitalisierung, da infolge der Chemo- oder Radiotherapie alle Organsysteme von teils schwerwiegenden Langzeitfolgen betroffen sein können, woraus insbesondere endokrinologische, fertilitätsassoziierte, neurologische und metabolische Erkrankungen entstehen können (53). Eine mögliche Folge ist das gehäufte Auftreten heterogener Erkrankungen wie z. B. Katarakt, Tinnitus, Polyneuropathie, Eisenüberladung, sexueller Funktionsstörungen oder therapiebedingter Osteonekrosen, die aufgrund ihres Schweregrades bereits in jungen Jahren die Implantation beispielsweise einer Hüftendoprothese erfordern (45, 53). Langfristig besteht auch ein erhöhtes Risiko, neue onkologische Erkrankungen zu entwickeln, wie z. B. Brust- oder Schilddrüsenkrebs nach einer Radiotherapie sowie kardiale Erkrankungen wie eine Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie (53). Das höchste Risiko für die Entwicklung gesundheitlicher Langzeitfolgen besteht dabei für Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus Chemo- und Radiotherapie sowie einer Stammzelltransplantation behandelt wurden (53). In Kombination mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko, führen sowohl die direkten als auch die Spätfolgen bei den ALL-Patientinnen und -Patienten zu einer Verschlechterung der physischen, sozialen und emotionalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und damit erheblichen Einschränkung ihre Aktivitäten im täglichen Leben (54, 55).

Der zentrale therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt sich aus der erheblichen Verschlechterung der Prognose für Patientinnen und Patienten mit jedem Rezidiv (56). Die Überlebensraten im ersten, zweiten und dritten oder weiteren Rezidiv betragen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten nach einem Jahr nur 26 %, 18 % und 15 %. Die entsprechenden 3-Jahres-Überlebensraten liegen sogar bei nur noch 11 %, 6 % und 4 % (57). Die Bedeutung einer Heilung und damit der Vermeidung eines Rezidivs der ALL, das eine erneute, noch intensivere chemotherapeutische Behandlung erfordern würde, kann daher nicht genug betont werden.

Das Ziel der zeitgemäßen Therapie der ALL ist es, durch frühen Einsatz hochintensiver chemotherapeutischer Induktionsschemata und einer abgestimmten Strategie der

Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie die malignen Zelllinien komplett zu eliminieren und einer Resistenzentwicklung vorzubeugen.

Dieser Ansatz ist jedoch häufig mit langfristigen Folgen verbunden. Das größte Risiko der intensiven Chemotherapie besteht in einer ausgeprägten Myelotoxizität, die zu lebensbedrohlichen Infektionen führen kann. In der Induktions- und Konsolidierungsphase führt diese bei 1 % bis 3 % der Kinder, bei bis zu 10 % der Erwachsenen und bei bis zu 20 % der älteren Patientinnen und Patienten über 70 Jahren zum Tod. Auch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation ist mit erheblichen Toxizitäts- und behandlungsbedingten Mortalitätsraten von 10 % bis 20 % verbunden (13). Eine weitere Intensivierung der Chemotherapie ist daher in der Regel nicht möglich bzw. nicht sinnvoll.

Ein Rezidiv bzw. die Refraktärität der ALL zeigt an, dass maligne Zellen unter der Induktionstherapie entweder weiter proliferieren (Refraktärität bzw. Frührezidiv) oder aber dormant (als „Schläferzelle“) im Organismus verbleiben und weiterhin teilungsfähig sind. Dies ist das Resultat von primären oder unter dem Selektionsdruck der Therapie durch Mutationen erworbenen Resistenzmechanismen gegenüber den eingesetzten Chemotherapeutika. Zur Vorbeugung und auch zur Behandlung der Resistenz ist somit ein Wirkmechanismus erforderlich, der sich von dem der eingesetzten zytotoxischen und / oder zytostatischen Chemotherapeutika grundlegend unterscheidet. Besonders vielversprechend sind in diesem Zusammenhang zielgerichtete immuntherapeutische Ansätze wie Blinatumomab, bei denen körpereigene T-Zellen gegen die ALL-Zellen aktiviert werden (58).

Eine Immuntherapie mit Blinatumomab bietet daher neue Möglichkeiten zur Therapie der B-Vorläufer ALL mit äußerst vielversprechenden Ansprech- und Heilungsraten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Blinatumomab

Die Einführung der Immuntherapie mit Blinatumomab ist ein erheblicher Fortschritt für Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen, vom Säugling über Kinder und junge Erwachsene bis hin zu älteren Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer ALL, der das Behandlungsparadigma erheblich verändert hat.

Blinatumomab ist ein bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (BiTE[®]), das die körpereigenen T-Zellen der Patientin oder des Patienten verwendet, um CD19⁺ B-Zellen, einschließlich maligner B-Zellen, zu erkennen und abzutöten. T-Zellen werden durch die anti-CD3-Komponente von Blinatumomab gebunden. Die anti-CD19-Komponente bindet maligne und normale B-Zellen, sodass Blinatumomab vorübergehend CD19⁺ Tumorzellen mit den T-Zellen komplexiert. Infolgedessen bildet sich eine zytolytische Synapse zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle aus, und die T-Zelle kann die Tumorzelle über die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen zerstören, wobei zusätzlich noch eine Proliferation der T-Zellen induziert wird.

Blinatumomab ist seit 2015 zugelassen und stellt das erste klinisch verfügbare Arzneimittel dar, das sich den BiTE[®] Mechanismus zunutze macht. Blinatumomab hat in zahlreichen klinischen Studien – bei Patientinnen und Patienten allen Alters – erhebliche Verbesserungen hinsichtlich

der Ansprechrate und des Überlebens sowie eine geringere Toxizität der Behandlung, die ggf. auch eine Reduktion der Polychemotherapie ermöglicht, gezeigt (1, 9, 11, 13, 20, 31, 59-61). Des Weiteren ist der Wirkmechanismus von Blinatumomab unabhängig von Krankheitsstatus, Behandlungsphase, Chemotherapie-Regime, Ph-Status und MRD-Status (1, 9, 11, 13, 31, 59), womit erwartet wird, dass die Wirksamkeit von Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Charakteristika mit B-Vorläufer ALL gleichbleibend hoch ist. Folgerichtig wird Blinatumomab bereits in aktuellen Leitlinien in zahlreichen Indikationen, wie z. B. für die Konsolidierung im Rahmen der Primärtherapie und im Rezidiv der ALL, empfohlen (1, 9-11, 13, 31).

Im Vergleich zu den klassischen Chemotherapeutika ist eine Immuntherapie mit Blinatumomab, die in der Regel ambulant durchgeführt werden kann, deutlich besser verträglich (62). Spezifische, in der Regel reversible unerwünschte Wirkungen von kurzer Dauer unter Blinatumomab sind insbesondere ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS, mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) und eine Neurotoxizität (häufig sich äußernd als Enzephalopathie, Tremor, Aphasie und Verwirrtheit). Durch die sehr kurze Halbwertszeit von Blinatumomab (ca. zwei Stunden) und die bereits langjährige Erfahrung in der klinischen Praxis in Deutschland kann die Therapie bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen frühzeitig unterbrochen werden, sodass diese in der Regel rasch abklingen (33, 63). Das überzeugende Sicherheitsprofil von Blinatumomab ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten von entscheidender Bedeutung.

Blinatumomab schließt als zielgerichtete, chemotherapiefreie Behandlungsoption, die in der Lage ist, das Überleben bzw. die Heilungsrate von Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer ALL signifikant und klinisch relevant zu verbessern und das Rezidivrisiko zu senken, eine wichtige Lücke im therapeutischen Bedarf.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel 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 beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die ALL ist eine der häufigsten neoplastischen Erkrankung bei Kindern, aber eine sehr seltene maligne Erkrankung bei Erwachsenen (1). Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1 / 100.000 pro Jahr (1). Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter fünf Jahren (5,3 / 100.000). Danach sinkt die Inzidenz zunächst kontinuierlich mit zunehmendem Alter. Bei

über 50-jährigen Patientinnen und 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 (1,4 : 1,0) (1, 7).

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neu diagnostiziert bzw. haben ein Rezidiv erlitten oder sind refraktär. Die Therapie mit Blinatumomab erfolgt frühzeitig, sodass angenommen werden kann, dass die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die nicht mit Blinatumomab vorbehandelt sind, sehr gering sein wird. Somit wird zur Bestimmung der Zielpopulationsgröße im Weiteren davon ausgegangen, dass die Prävalenz der Inzidenz entspricht.

Die Systematik zur Berechnung der Inzidenz der Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL orientiert sich an dem bereits im Rahmen der ersten fünf Bewertungen von Blinatumomab herangezogenen und durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewerteten Algorithmus (64-68) und wurde entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet aktualisiert und angepasst.

Inzidenz bei Säuglingen

Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie stellen eine sehr seltene Patientenpopulation dar. Allein aufgrund der Dauer der Therapie ist die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv im ersten Lebensjahr zu erleiden, extrem gering.

Für das Anwendungsgebiet von Blinatumomab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie liegt ein Beschluss des G-BA sowie das zugehörige Dossier vor (69, 70). Ausgehend von den ausgewiesenen Patientenzahlen des Beschlusses (7 bis 30 Patientinnen und Patienten) wird die Populationsgröße für das vorliegende Anwendungsgebiet abgeleitet.

Wie bereits im dem vorangegangenen Dossier abgebildet, wird das Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) herangezogen, um den Anteil der Null- bis Einjährigen zu ermitteln und damit die durch die Zulassungserweiterung definierte Population abzugrenzen. Dabei werden die inzidenten Fallzahlen der Jahre 2009 bis 2015 verwendet. Innerhalb dieses Zeitraums gab es insgesamt 3.356 inzidente Fälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von null bis 17 Jahren. Der Anteil der ALL-Fälle bei Null- bis Einjährigen an der ALL-Fallzahl der Null- bis 17-Jährigen betrug 2,3 % bzw. 77 inzidente Fälle (71). Folglich stellt der G-BA-Beschluss mit 97,7 % den Anteil an Kindern und Jugendlichen im Alter von ein bis 17 Jahren dar. Daraus berechnet sich eine untere Grenze mit 0,16 Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) und eine obere Grenze mit 0,71 Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) (vgl. Tabelle 3-5). Die erwartete **Anzahl an Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit**

Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie liegt unter einer Patientin bzw. einem Patienten pro Jahr.

Tabelle 3-5: Inzidenz der Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

	Inzidenz		% - Anteile	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Minimum	Maximum
1. Schritt				
Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL ^a	7	30	-	-
2. Schritt				
Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ^b	0,16	0,71	2,35 %	2,35 %
a: G-BA (69), S. 11 b: DKKR (71), S. 1, berechnet als Anteil von 2,3 % / 97,7 % (entspricht einem Anteil von 2,35 %) ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; DKKR: Deutsches Kinderkrebsregister; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ Quelle: (72)				

Alternativ wird die Patientenzahl basierend auf den Daten des ALL-Rezidiv Berlin-Frankfurt-Münster Registers (ALL-REZ BFM Register) abgeleitet. Auf gesonderte Anfrage konnten so pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von null bis einem Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in Deutschland für die Jahre 2015 bis 2020 ermittelt werden (vgl. Tabelle 3-6) (73).

Tabelle 3-6: Anzahl der Säuglinge ($<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in Deutschland von 2015 bis 2020

	Jahr						Gesamt	Durchschnittliche Anzahl an Patientinnen und Patienten pro Jahr
	2015	2016	2017	2018	2019	2020		
0 bis $<$ 1 Jahr	1	2	0	0	0	1	4	0,67
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ Quelle: (73)								

Die durchschnittliche Anzahl an Patientinnen und Patienten pro Jahr beträgt im ALL-REZ BFM Register 0,67 Säuglinge (72). Die abgeleitete Patientenzahl von unter einer Patientin bzw. einem Patienten pro Jahr basierend auf dem Verfahren von Blinatumomab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von einem Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ist plausibel. Der

Ansatz ist konservativ und führt zu einer potenziellen Überschätzung, da der Einsatz von Blinatumomab erst im Rahmen der Konsolidierungstherapie erfolgt, nach vorangegangener, mehrwöchiger Induktionstherapie, sodass das Säuglingsalter (< 1 Jahr) möglicherweise schon während der Induktion bereits überschritten wird.

Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Angehts der eingeschränkten Verfügbarkeit von Registerdaten bzw. von Angaben für die deutsche Bevölkerung im Alter von null bis einem Jahr im Krankheitsbild der refraktären Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL werden für die Ermittlung der Inzidenz Daten des DKKR sowie Daten aus der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und weitere Publikationen herangezogen.

Die Bestimmung der Zielpopulation umfasst die folgenden vier Schritte:

1. Bestimmung der ALL-Neuerkrankungsfälle von Säuglingen (< 1 Jahr) zwischen 2018 und 2022
2. Bestimmung des Anteils an Säuglingen mit B-Vorläufer ALL
3. Bestimmung des Anteils an Säuglingen mit Ph- und CD19+ B-Vorläufer ALL
4. Bestimmung des Anteils an Säuglingen mit refraktärer Ph- und CD19+ B-Vorläufer ALL

1. Schritt: Bestimmung der ALL-Neuerkrankungsfälle von Säuglingen (< 1 Jahr) zwischen 2018 und 2022

Den Ausgangspunkt der nachfolgenden Herleitung der Populationsgröße der Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet bilden die Angaben des DKKR. Auf gesonderte Anfrage wurden die verfügbaren ALL-Fallzahlen (ICD-10 Code C91.0) der Kalenderjahre 2018 bis 2022 für die Altersklasse null bis 17 Jahre bereitgestellt (Tabelle 3-7) (74).

Tabelle 3-7: Anzahl der neu erkrankten pädiatrischen ALL-Patientinnen und -Patienten < 18 Jahre in Deutschland von 2018 bis 2022 nach Geschlecht

	2018		2019		2020		2021		2022	
	Weiblich	Männlich								
0 bis 17 Jahre	219	291	214	285	230	340	232	309	230	313
Summe	510		499		570		541		543	
ALL: Akute lymphatische Leukämie Quelle: (74)										

Für die Berücksichtigung der Unsicherheiten und Schwankungen hinsichtlich der Epidemiologie dieser seltenen Erkrankung in Deutschland wird die niedrigste und höchste Fallzahl an pädiatrischen ALL-Patientinnen und -Patienten im Alter von null bis 17 Jahren

innerhalb der letzten fünf Jahre von 2018 bis 2022 verwendet. Entsprechend wird die untere Inzidenzgrenze von 499 (Jahr 2019) und die obere Inzidenzgrenze von 570 pädiatrischen ALL-Patientinnen und -Patienten (Jahr 2020) im Alter von null bis 17 Jahren für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt (Tabelle 3-7).

Das DKKR wird ebenfalls herangezogen, um den Anteil der Null- bis Einjährigen an den Null- bis 17-Jährigen zu ermitteln und damit die durch die Zulassungserweiterung definierte Population abzugrenzen. Dabei werden die inzidenten Fallzahlen der Jahre 2009 bis 2015 verwendet. Innerhalb dieses Zeitraums von sieben Jahren gab es insgesamt 3.356 inzidente Fälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von null bis 17 Jahren. Der Anteil der ALL-Fälle bei Null- bis Einjährigen betrug 2,3 % bzw. 77 inzidente Fälle in sieben Jahren (71). Bezogen auf die jährliche Inzidenzspanne von 499 bis 570 pädiatrischen ALL-Patientinnen und -Patienten im Alter von null bis 17 Jahren resultiert für Säuglinge (< 1 Jahr) mit ALL eine jährliche Inzidenzspanne von 11,48 bis 13,11 Fällen.

2. Schritt: Bestimmung des Anteils an Säuglingen mit B-Vorläufer ALL

Bei der pädiatrischen ALL stellt die B-Vorläufer ALL mit 80 % bis 85 % die größte Untergruppe dar (9, 14, 15). Angewendet auf die Zahlen aus Schritt 1 entspricht dies im deutschen Kontext einer jährlichen Inzidenz von 9,18 bis 11,14 Säuglingen (< 1 Jahr) mit B-Vorläufer ALL, wenn der Patientenanteil von 80 % auf die untere Grenze von 11,48 und der Patientenanteil von 85 % auf die obere Grenze von 13,11 Säuglingen (< 1 Jahr) mit ALL übertragen wird.

3. Schritt: Bestimmung des Anteils an Säuglingen mit Ph- und CD19+ B-Vorläufer ALL

Die nächste Spezifizierung innerhalb der B-Vorläufer ALL erfolgt anhand des Ph-Status. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten tritt dieses Chromosom bzw. das korrespondierende Fusionstranskript BCR-ABL nur bei 2 % bis 4 % aller pädiatrischen B-ALL Fälle auf (11). Eine Spanne von 2 % bis 5 % wird in internationalen Publikationen bestätigt (14, 16). Darauf basierend ist davon auszugehen, dass zwischen 95 % und 98 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer ALL eine Ph- Erkrankung aufweisen. Daraus resultiert eine jährliche Inzidenz von 8,72 bis 10,92 Säuglingen (< 1 Jahr) mit Ph- B-Vorläufer ALL in Deutschland, wenn der Patientenanteil von 95 % auf die untere Grenze von 9,18 und der Patientenanteil von 98 % auf die obere Grenze von 11,14 Säuglingen (< 1 Jahr) gemäß Schritt 2 angewendet wird.

Der Oberflächenmarker CD19 wird auf B-Lymphozyten vom pro-B- bis zum reifen B-Lymphozytenstadium und auf B-Zell-Malignomen wie der ALL exprimiert (75). Somit weisen nahezu 100 % der pädiatrischen B-ALL Patientinnen und Patienten eine starke CD19-Expression auf (76). Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 8,72 bis 10,92 Säuglingen (< 1 Jahr) mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in Deutschland.

4. Schritt: Bestimmung des Anteils an Säuglingen mit refraktärer Ph- und CD19+ B-Vorläufer ALL

Eine refraktäre B-ALL liegt vor, wenn nach Abschluss der Konsolidierungstherapie eine Remission ausbleibt (77). Die Ableitung des Anteils an pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph- und CD19+ B-Vorläufer ALL, der refraktär ist, wird anhand der Daten der Interfant-06 Studie vollzogen (36). In diese multinationale Studie wurden über eine Rekrutierungsdauer von zehn Jahren 651 Säuglinge im Alter von ≤ 1 Jahr eingeschlossen. Davon erreichten 605 Kinder eine CR, 24 Kinder verstarben während der Induktionstherapie und 22 Kinder (3 %) erreichten keine CR. Von diesen 22 Kindern verstarben 19 nach der Induktionstherapie; es verblieben drei Kinder, die keine CR erreichten mit einem Anteil der Studienpopulation von 0,46 % (36). Dieser Wert wird für die Ableitung des Anteils an Säuglingen (< 1 Jahr) mit refraktärer Ph- und CD19+ B-Vorläufer ALL verwendet. Die Eingrenzung auf das Verfehlen einer CR als Grundlage für eine refraktäre Erkrankung beschreibt einen konservativen Ansatz, der zu einer potenziellen Überschätzung des refraktären Anteils führen kann. Es ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 0,04 bis 0,05 Säuglingen (< 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in Deutschland.

Tabellarische Zusammenfassung der Schritte 1 bis 4 zur Herleitung der Zielpopulation

Die zusammenfassende Darstellung zur Ableitung der Zielpopulation von Säuglingen (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL findet sich in Tabelle 3-8.

Tabelle 3-8: Inzidenz der Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit refraktärer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL

	Inzidenz		% - Anteile	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Minimum	Maximum
1. Schritt				
ALL, Datenjahre 2018 bis 2022, 0 bis 17 Jahre ^a	499	570	-	-
ALL, Datenjahre 2018 bis 2022, 0 bis 1 Jahr ^b	11,48	13,11	2,3 %	2,3 %
2. Schritt				
B-Vorläufer ALL ^c	9,18	11,14	80 %	85 %
3. Schritt				
Ph- B-Vorläufer ALL ^d	8,72	10,92	95 %	98 %
Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL ^e	8,72	10,92	100 %	100 %
4. Schritt				
Säuglinge ($<$ 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL ^f	0,04	0,05	0,46 %	0,46 %
a: DKKR (74), S. 1 (vgl. Tabelle 3-7) b: DKKR (71), S. 1 c: NCCN (10), S. MS-4; Hunger und Mullighan (14), S. 1544; Cooper und Brown (15), S. 2 d: NCCN (11), S. MS-6; Hunger and Mullighan (14), S. 1548; Ceppi et al. (16), S. 61 e: Raponi et al. (76), S. 1100 f: Pieters et al. (36), S. 2249 ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; DKKR: Deutsches Kinderkrebsregister; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ Quelle: (72)				

Es wurde eine Literaturrecherche zur Inzidenz der Zielpopulation durchgeführt. Basierend auf den Daten des DKKR sowie weiteren Publikationen leitet sich eine Anzahl von weniger als einem **Säugling (Kinder \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL** ab.

Inzidenz bei erwachsenen Patientinnen und Patienten

Zur Ermittlung der Inzidenz der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL wird eine Herleitung basierend auf Fallzahlen des Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und des Robert Koch-Institut (RKI) sowie Daten einer Literatursauswertung genutzt (1, 11, 78, 79). Ergänzend werden Daten des GMALL-Registers herangezogen.

Literaturgestützte Herleitung der Inzidenz im Anwendungsgebiet

Die Herleitung der Inzidenz der erwachsenen Patientengruppe mit Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL erfolgt unter Verwendung von inzidenten Fallzahlen des ZfKD und weiterer Daten der Leitlinien der DGHO sowie des NCCN (1, 11, 78).

Die Bestimmung der Zielpopulation umfasst die folgenden vier Schritte:

1. Bestimmung der ALL-Neuerkrankungsfälle ≥ 18 Jahre zwischen 2017 und 2021
2. Bestimmung des Anteils an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer ALL
3. Bestimmung des Anteils an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph- und CD19+ B-Vorläufer ALL
4. Patientenanteil mit MRD-negativer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

1. Schritt: Bestimmung der ALL-Neuerkrankungsfälle ≥ 18 Jahre zwischen 2017 und 2021

Den Ausgangspunkt der nachfolgenden Herleitung der Populationsgröße für die erwachsenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet bilden die Angaben des ZfKD, welches jährlich die Inzidenz und Prävalenz von Krebserkrankungen in Deutschland berichtet. Auf gesonderte Anfrage beim ZfKD wurden für die ALL (ICD-10 Code C91.0) die Inzidenz-Daten der letzten fünf zur Verfügung stehenden Jahre (2017 bis 2021) für Patientinnen und Patienten der Altersklasse von mindestens 18 Jahren bereitgestellt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl der neuerkrankten erwachsenen ALL-Patientinnen und -Patienten ≥ 18 Jahre in Deutschland von 2017 bis 2021 nach Geschlecht

	2017		2018		2019		2020		2021	
	Weiblich	Männlich								
≥ 18 Jahre	244	342	253	353	237	339	236	311	225	304
Summe	586		606		576		547		529	
ALL: Akute lymphatische Leukämie Quelle: (78)										

Um Unsicherheiten und Schwankungen hinsichtlich der Erkrankungsrate in Deutschland zu berücksichtigen, wird die niedrigste und höchste Fallzahl neuerkrankter erwachsener Patientinnen und Patienten mit ALL innerhalb der letzten zur Verfügung stehenden fünf Jahre (2017 bis 2021) verwendet. Entsprechend werden für die untere Inzidenzgrenze 529 (Jahr 2021) und für die obere Inzidenzgrenze 606 ALL-Patientinnen und -Patienten (Jahr 2018) im Alter ≥ 18 Jahre angenommen (Tabelle 3-9).

2. Schritt: Bestimmung des Anteils an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer ALL

Bei der ALL des Erwachsenen stellt die B-Vorläufer ALL mit 70 % bis 72 % aller ALL-Erkrankungen die größte Untergruppe dar (1, 11). Bzgl. der Zahlen aus Schritt 1 entspricht dies für den deutschen Kontext einer jährlichen Inzidenz von 370 bis 436 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer ALL im Alter von mindestens 18 Jahren, wenn der Patientenanteil von 70 % auf die untere (529 Patientinnen und Patienten) sowie 72 % auf die obere Grenze (606 Patientinnen und Patienten) angewendet wird.

3. Schritt: Bestimmung des Anteils an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph- und CD19+ B-Vorläufer ALL

Eine weitere Spezifizierung innerhalb der B-Vorläufer ALL erfolgt anhand des Ph- Status. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer ALL tritt dieses Chromosom bzw. das korrespondierende Fusionstranskript BCR-ABL mit einer Häufigkeit von 30 % bis 50 % auf (1). Darauf basierend ist davon auszugehen, dass zwischen 50 % und 70 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer ALL eine Ph- Erkrankung aufweisen. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 185 bis 305 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph-B-Vorläufer ALL im Alter von mindestens 18 Jahren in Deutschland, wenn der Patientenanteil von 50 % auf die untere Grenze von 370 und der Patientenanteil von 70 % auf die obere Grenze von 436 erwachsenen Patientinnen und Patienten gemäß Schritt 2 angewendet wird.

Das CD19-Molekül wird auf B-Lymphozyten vom pro-B- bis zum reifen B-Lymphozytenstadium und auf B-Zell-Malignomen wie der ALL exprimiert (75). Somit weisen fast alle erwachsenen B-ALL Patientinnen und Patienten (95 % bis 100 %) eine starke CD19-Expression auf (13, 76). Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 176 bis 305 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Alter von mindestens 18 Jahren in Deutschland, wenn der Patientenanteil von 95 % auf die untere Grenze von 185 und der Patientenanteil von 100 % auf die obere Grenze von 305 erwachsenen Patientinnen und Patienten übertragen wird.

4. Schritt: Patientenanteil mit MRD-negativer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Zur Ableitung des Patientenanteils mit negativer MRD werden zwei aktuelle Studien der deutschen ALL-Studiengruppe GMALL betrachtet, eine bei jüngeren (18 bis 55 Jahre) und eine bei älteren (> 55 Jahre) Patientinnen und Patienten. In diesen Studien waren 65 % bzw. 43 % der Patientinnen und Patienten mit Ph- B-ALL nach der Induktionstherapie MRD-negativ (Nachweisgrenze $< 10^{-4}$ bzw. $< 0,01$ %) (42, 43). Auf Basis der Unter- und Obergrenzen (176 und 305 Erwachsenen) ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 76 bis 198 Erwachsenen mit Ph-CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL in Deutschland.

Tabellarische Zusammenfassung der Schritte 1 bis 4 zur Herleitung der Zielpopulation

Die zusammenfassende Darstellung zur Ableitung der Zielpopulation von erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL findet sich in Tabelle 3-10.

Tabelle 3-10: Inzidenz der Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL bei erwachsenen Patientinnen und Patienten von ≥ 18 Jahren

	Inzidenz		% -Anteile	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Minimum	Maximum
1. Schritt				
ALL, Datenjahre 2017 bis 2021, ≥ 18 Jahre ^a	529	606	-	-
2. Schritt				
B-Vorläufer ALL, ≥ 18 Jahre ^b	370	436	70 %	72 %
3. Schritt				
Ph- B-Vorläufer ALL, ≥ 18 Jahre ^c	185	305	50 %	70 %
Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, ≥ 18 Jahre ^d	176	305	95 %	100 %
4. Schritt				
Ph- CD19+ MRD-negative B-Vorläufer ALL, ≥ 18 Jahre ^e	76	198	43 %	65 %
a: ZfKD (78), S. 1 (vgl. Tabelle 3-9) b: DGHO (1), S. 10; NCCN (11), S. MS-5 c: DGHO (1), S. 17 d: Hoelzer et al. (13), S. 16; Raponi et al. (76), S. 1100 e: Gökbuget et al. (42), S. 612; Gökbuget et al. (43), S. 614 ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ ; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: (72)				

Inzidenz im Anwendungsgebiet gemäß GMALL-Register

Aufgrund der Seltenheit der betrachteten Erkrankung und der damit verbundenen Schwankungen und Unsicherheiten in Bezug auf die Epidemiologie der ALL erfolgt zusätzlich eine Auswertung von GMALL-Registerdaten. Die GMALL-Studiengruppe erfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer ALL in ihrem nationalen Register und der dazugehörigen Biobank. An dem Register nehmen über 150 Kliniken in Deutschland teil, so dass anzunehmen ist, dass nahezu alle Patientinnen und Patienten mit ALL, die in der Regel nur in großen, spezialisierten Kliniken bzw. Universitätskliniken behandelt werden, erfasst sind (80).

Auf gesonderte Anfrage konnten für die Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL die Inzidenz-Daten für die Jahre 2014 bis 2022 für neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten in einem Alter von über 18 Jahren, die nach dem ersten Block der Konsolidierungstherapie MRD-negativ waren ($\text{MRD} < 10^{-4}$ bzw. $< 0,01$ %), ermittelt werden (vgl. Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten (Alter > 18 Jahre) mit neu diagnostizierter, Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL, in Deutschland von 2014 bis 2022 gemäß GMALL-Register

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Gesamt
Registrierte Patientinnen und Patienten	120	118	106	145	156	206	164	187	131	1.333
MRD-negative Patientinnen und Patienten^a	50	66	60	96	92	115	86	97	68	730
<p>a: Patientinnen und Patienten, die nach dem ersten Block der Konsolidierungstherapie MRD-negativ waren (MRD < 10⁻⁴ bzw. < 0,01 %).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; bzw.: Beziehungsweise; CD: Cluster of Differentiation; GMALL: German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ</p> <p>Quelle: (72, 79)</p>										

Innerhalb der neun Jahre 2014 bis 2022 wurden insgesamt 1.333 Patientinnen und Patienten im Alter von über 18 Jahren mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL registriert. Nach dem ersten Block der Konsolidierungstherapie lag bei 730 Patientinnen und Patienten (75 %) ein MRD-Befund von < 10⁻⁴ bzw. < 0,01 % vor. Damit liegt die Anzahl der für eine Behandlung mit Blinatumomab in Frage kommenden erwachsenen Patientinnen und Patienten bei durchschnittlich 81 Betroffenen pro Jahr (72). Es ist davon auszugehen, dass die Inzidenz unterschätzt wird, da ein MRD-Befund nicht für alle Patientinnen und Patienten nach dem ersten Block der Konsolidierungstherapie vorliegt. Zusätzlich zeigen die Registerdaten, dass der Anteil der MRD-Bestimmungen mit zunehmendem Alter sinkt (79).

Über den Betrachtungszeitraum hinweg lässt sich kein zu- oder abnehmender Trend in der Entwicklung der Patientenzahlen erkennen: Der niedrigste Wert wurde 2014 erfasst (50 Betroffene), der höchste Wert mit 115 Patientinnen und Patienten im Jahr 2019 (Tabelle 3-11). Insgesamt wird auf Basis der Daten des GMALL-Registers von einer jährlichen Inzidenz von 50 bis 115 neu diagnostizierten erwachsener Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ausgegangen.

Fazit

Die literaturgestützte Herleitung zur Inzidenz der Zielpopulation ergab eine Spanne von jährlich 76 bis 198 erwachsenen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Demgegenüber wurden im GMALL-Register in Deutschland behandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL ab einem Alter von über 18 Jahren erfasst, die nach dem ersten Block der Konsolidierungstherapie einen MRD-Befund von < 10⁻⁴ bzw. < 0,01 % aufwiesen: Zwischen 2014 und 2022 waren in Deutschland darin pro Jahr 50 bis 115 Patientinnen und Patienten dokumentiert. Eine Teilnahme an dem

Register ist nicht verpflichtend und die Bestimmung der MRD erfolgte nicht bei allen Patientinnen und Patienten, so dass eine Unterschätzung der Inzidenz auf Basis des GMALL-Registers möglich ist. Aufgrund der Unsicherheiten in der Bestimmung der Zielpopulation in dieser seltenen Erkrankung werden beide Vorgehensweisen berücksichtigt, indem abschließend die untere Schätzung des GMALL-Registers als Untergrenze und die obere Schätzung der literaturgestützten Herleitung als Obergrenze verwendet wird.

Somit ergeben sich schätzungsweise jährlich **50 bis 198 erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL im Alter von mindestens 18 Jahren** in der Zielpopulation.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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 sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL		
Blinatumomab	Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko- Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie $<$ 1	$<$ 1 ^a
	Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL $<$ 1	$<$ 1 ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL		
Blinatumomab	50 bis 198	44 bis 175 ^a
Die verwendeten Quellen sowie die zugehörigen Seitenzahlen sind in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-10 aufgeführt. a: 88,2 % Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt (81), S. 1; BMG (82), S. 76). ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ Quelle: (72)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Bei 74.652.289 Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im November 2024 (83) und 84.669.326 Einwohnern in Deutschland zum 31.12.2023 (81) resultiert ein Anteil von 88,2 % GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung.

Auf dieser Berechnungsgrundlage sind in Deutschland jährlich

- Weniger als ein Säugling (Kinder \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie,

- Weniger als ein Säugling (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, sowie
- Ca. 44 bis 175 neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren von einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

innerhalb des GKV-Systems betroffen (vgl. Tabelle 3-12).

Die verwendeten Quellen sowie die entsprechenden Seitenzahlen für die Berechnung der Inzidenz der Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (vgl. Tabelle 3-5), der Inzidenz der Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL (vgl. Tabelle 3-8) und der Inzidenz der Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL bei erwachsenen Patientinnen und Patienten von ≥ 18 Jahren (vgl. Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11) sind in den entsprechenden Tabellen aufgeführt. Die Quelle sowie die zugehörige Seitenzahl für die Anzahl der Versicherten in der GKV sind Tabelle 3-12 zu entnehmen.

Tabelle 3-13: Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet

Wirkstoff (Vorgangsnummer)	Anwendungsgebiet gemäß G-BA Beschluss	GKV- Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß G-BA Beschluss	Einordnungs- fähigkeit innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiet [ja/nein]
Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL			
Tisagenlecleucel (2023-09-01-D-976) (84)	„Kymriah wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).“	ca. 40 bis 90	Nein ^a
Blinatumomab (2019-02-15-D-397) (85)	„BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist.“	ca. 30 bis 80	Ja

Wirkstoff (Vorgangsnummer)	Anwendungsgebiet gemäß G-BA Beschluss	GKV- Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß G-BA Beschluss	Einordnungs- fähigkeit innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiet [ja/nein]
Blinatumomab (2021-08-01-D-703) (69)	„Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.“	ca. 7 bis 30	Ja
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL			
Brexucabtagen- Autoleucl / Autologe Anti- CD19-transduzierte CD3+ Zellen (2022-10-01-D-875) (86)	„Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“	ca. 81 bis 200	Nein ^a
Blinatumomab (2017-06-15-D-289) (87)	„BLINCYTO wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“	ca. 60 bis 170	Nein ^a
Blinatumomab (2019-02-15-D-429) (88)	„BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet 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 %.“	ca. 40 bis 110	Nein ^a
Blinatumomab (2021-02-01-D-610) (89)	„BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.“	ca. 5 bis 10	Nein ^a

Wirkstoff (Vorgangsnummer)	Anwendungsgebiet gemäß G-BA Beschluss	GKV- Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß G-BA Beschluss	Einordnungs- fähigkeit innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiet [ja/nein]
Ponatinib (2020-06-01-D-554) (90)	„Iclusig wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.“	ca. 25 bis 195	Nein ^a
Inotuzumab Ozogamicin (2017-07-15-D-297) (91)	„BESPONSA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph +) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.“	ca. 120 bis 200	Nein ^a
<p>a: Die Patientengruppe liegt außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets. ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph+/-: Philadelphia-Chromosom positiv / negativ; SGB: Sozialgesetzbuch; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>			

Die Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen im Anwendungsgebiet wurden geprüft und im Kontext des aktuellen Anwendungsgebiets eingeordnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-13 zusammengefasst. Es wurden zwei frühere Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet mit den Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397 und 2021-08-01-D-703 identifiziert. Dabei handelt es sich jeweils um die Patientenpopulationen ≥ 1 Jahr der beiden diesem Dossier zugrunde liegenden pädiatrischen Patientenpopulationen. Die im vorliegenden Dossier berechneten pädiatrischen Patientenzahlen stellen die jeweils komplementären Patientenzahlen für Säuglinge dar und wurden analog den vorliegenden Beschlüssen berechnet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Änderung der Inzidenz der ALL gegenüber dem Vorjahr im zeitlichen Verlauf der Jahre 2018 bis 2022 ist in Tabelle 3-14 dargestellt. Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit der Inzidenzen im Säuglingsalter (<1 Jahr) werden die Daten der gesamten pädiatrischen Population betrachtet. Im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr zeigen sich bei den pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter bis einschließlich 17 Jahren Veränderungen um -5 bis +14 Prozentpunkte. Bei den erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren belaufen sich die Veränderungen gegenüber dem jeweiligen Vorjahr auf -5 bis +3 Prozentpunkte.

Tabelle 3-14: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von ALL

	2018	2019	2020	2021	2022
Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit ALL					
Patientinnen und Patienten < 18 Jahre	510	499	570	541	543
Veränderung zum Vorjahr	-	-2 %	+14 %	-5 %	± 0 %
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL					
Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre	586	606	576	547	529
Veränderung zum Vorjahr	-	+3 %	-5 %	-5 %	-3 %
ALL: Akute lymphatische Leukämie Quellen: Tabelle 3-7 (74), Tabelle 3-9 (78)					

Die Schwankungen der Daten im Vergleich zu den Vorjahren für die pädiatrischen sowie die erwachsenen Patientinnen und Patienten werden als erwartbare Streuung der Erhebung interpretiert. Vermutlich sind sie u. a. auf die Auswirkungen der Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Pandemie zurückzuführen. Eine richtungsweisende Tendenz ist hiervon nicht abzuleiten. Es liegen somit keine Hinweise für die begründete Annahme einer wesentlichen Änderung der Inzidenz im Anwendungsgebiet der Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL sowohl für die pädiatrischen als auch die erwachsenen Patientinnen und Patienten in den nächsten Jahren vor.

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Versicherten

	2019	2020	2021	2022	2023
Anzahl der Versicherten in der GKV	73.052.555	73.274.131	73.294.342	73.629.888	74.256.932
Veränderung zum Vorjahr	-	+0,30 %	+0,03 %	+0,46 %	+0,84 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (92-96)					

Die Daten der Versicherten in der GKV zeigen im Vergleich zu den Vorjahren nur minimale Schwankungen. Daraus lässt sich keine richtungsweisende Tendenz ableiten. Zudem gibt es keine Hinweise, die auf eine Veränderung der Versichertenzahlen in der GKV in den nächsten Jahren hindeuten.

Basierend auf dem zeitlichen Verlauf der Inzidenz der ALL bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten sowie der stabilen Anzahl der GKV-Versicherten, die keine wesentlichen Veränderungen aufweisen, ist davon auszugehen, dass innerhalb der nächsten fünf Jahre keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation zu erwarten sind.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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	Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Erheblich	< 1
	Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	Nicht quantifizierbar	< 1
	Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Erheblich	44 bis 175
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet untergliedert sich in

- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie,
- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, sowie
- Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist separat für jede Patientengruppe in Modul 4 dargelegt. Die Herleitung der Patientenzahlen der Zielpopulationen erfolgte gemäß den Angaben in Abschnitt 3.2.3. Es wurden neben öffentlich verfügbare Literaturquellen ebenfalls Registerdaten herangezogen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Beschreibung und Charakterisierung der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.2.2 wurde relevante Fachliteratur durch eine orientierende Freihandresearche identifiziert.

Die Anzahl aller im DKKR registrierten pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit ALL sowie der im ALL-REZ BFM Register gemeldeten pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL wurde durch gezielte Anfrage ermittelt. Für die darauf aufbauende Schätzung der Inzidenz der Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Abschnitt 3.2.3) wurde eine orientierende Freihandresearche durchgeführt.

Für die Schätzung der Inzidenz der Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (Abschnitt 3.2.3) wurde eine Auswertung des GMALL-Registers verwendet. Zudem wurde die Anzahl aller in der Datenbank des ZfKD beim RKI gemeldeten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALL abgefragt. Ergänzend wurden die Ergebnisse der zuvor durchgeführten orientierenden Freihandresearche berücksichtigt.

Für die Ermittlung des Anteils der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung (Abschnitt 3.2.4) wurden die Anzahl der GKV-Versicherten auf der Seite des Bundesministeriums für Gesundheit (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de>) und die Anzahl der Einwohner in Deutschland auf der Seite des Statistischen Bundesamtes (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/>) recherchiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Mai 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 06.01.2025]
2. National Cancer Institute (NCI) 2024. Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. Stand: 28.03.2024. [online] URL:

- <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq> [Abgerufen am: 06.01.2025]
3. American Cancer Society (ACS) 2024. Signs and Symptoms of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Stand: 27.02.2024. [online] URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8671.00.pdf> [Abgerufen am: 06.01.2025]
 4. American Cancer Society (ACS) 2018. What Is Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)? Stand: 17.10.2018. [online] URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8669.00.pdf> [Abgerufen am: 06.01.2025]
 5. Adamietz IA, Bremer M, Hoelzer D, et al. 2009. Leukämien des Erwachsenen. Der Onkologe. 15(3): 311-332. <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-008-1498-7>
 6. Hemmati PG 2018. Chronische Leukämien. CME. 15(10): 9-22. <http://dx.doi.org/10.1007/s11298-018-6512-9>
 7. Gökbüget N 2017. Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. Der Onkologe. 23(7): 522-531. <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-017-0236-4>
 8. Bassan R, Gatta G, Tondini C, et al. 2004. Adult acute lymphoblastic leukaemia. Crit Rev Oncol Hematol. 50(3): 223-261. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.11.003>
 9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2025. Stand: 16.12.2024. [online] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
 10. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2021. Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter - S1 Leitlinie AWMF. Stand: 31.05.2021. [online] URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-0141_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
 11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3.2024. Stand: 20.12.2024. [online] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf [Abgerufen am: 13.01.2025]
 12. Eigendorff E, Hochhaus A 2015. Akute Leukämien des Erwachsenen. Der Pathologe. 36(5): 503-519. <http://dx.doi.org/10.1007/s00292-015-0087-y>
 13. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, et al. 2024. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. Ann Oncol. 35(1): 15-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112>
 14. Hunger SP, Mullighan CG 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 373(16): 1541-1552. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1400972>
 15. Cooper SL, Brown PA 2015. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am. 62(1): 61-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>
 16. Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A, et al. 2015. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. Expert Rev Hematol. 8(1): 57-70. <http://dx.doi.org/10.1586/17474086.2015.978281>

17. Berry DA, 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 Oncol.* 3(7): e170580. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0580>
18. Gökbuget N 2015. Aktuelle Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. *Der Internist.* 56(4): 344-353. <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-014-3595-6>
19. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) 2019. Jahresbericht / Annual Report 2019. Stand: September 2020. URL: https://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkkr/pdf/jb/jb2019/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
20. van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS, et al. 2023. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 388(17): 1572-1581. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2214171>
21. Gökbuget 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): 1868-1876. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-09-377713>
22. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, 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): 589-596. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.014274>
23. Tavernier E, Boiron JM, 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): 1907-1914. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2404824>
24. Thomas X, Le QH 2003. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.* 8(4): 233-242. <http://dx.doi.org/10.1080/1024533031000153621>
25. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. 2016. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 27(suppl 5): v69-v82. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw025>
26. 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): 4153-4162. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-11-185132>
27. Driessen EM, de Lorenzo P, Campbell M, et al. 2016. Outcome of relapsed infant acute lymphoblastic leukemia treated on the interfant-99 protocol. *Leukemia.* 30(5): 1184-1187. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.246>
28. Capria S, Molica M, Mohamed S, et al. 2020. A review of current induction strategies and emerging prognostic factors in the management of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 13(7): 755-769. <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2020.1770591>
29. Ribera JM, 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. *J Clin Oncol.* 32(15): 1595-1604. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.52.2425>
30. 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. Br J Haematol. 142(2): 227-237. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07185.x>
31. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. 2024. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 143(19): 1903-1930. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023023568>
 32. German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL), Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen (UCT), Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität 2023. Die akute lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen – Wissenswerte Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige. Stand: Februar 2023. URL: https://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/pdf/literatur/2023-04-20-all_broschuere_v4.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
 33. Amgen GmbH 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 05.02.2025]
 34. Jabbour EJ, Kantarjian HM, Gökbüget N, et al. 2024. Frontline Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treatment and the emerging role of blinatumomab. Blood Cancer Journal. 14(1): 203. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-024-01179-4>
 35. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. 2007. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. The Lancet. 370(9583): 240-250. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61126-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61126-X)
 36. Pieters R, Lorenzo PD, Ancliffe P, et al. 2019. Outcome of Infants Younger Than 1 Year With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With the Interfant-06 Protocol: Results From an International Phase III Randomized Study. Journal of Clinical Oncology. 37(25): 2246-2256. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.00261>
 37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, ≥ 1 bis <18 Jahre) (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397). URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/468/> [Abgerufen am: 06.01.2025]
 38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und <18 Jahre) (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703). URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/720/> [Abgerufen am: 06.01.2025]
 39. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. 2021. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. Jama. 325(9): 843-854. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0987>
 40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5933/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_TrG.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]

41. Kraywinkel K, Spix C 2017. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Der Onkologe*. 23(7): 499-503. <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-017-0249-z>
42. Gökbuget N 2022. Outcome of 841 Older Patients (>55 yrs) with Newly Diagnosed Ph/BCR-ABL Negative ALL Prospectively Treated According to Pediatric-Based, Age-Adapted GMALL Protocols. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2022-158934>
43. Gökbuget N, Stelljes M, Viardot A, et al. 2021. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). *Blood*. 138(Supplement 1): 362-362. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-146306>
44. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, et al. 2015. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control*. 26(11): 1627-1642. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-015-0657-6>
45. Cario G, Escherich G, Möricke A, et al. 2021. Neue Strategien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 169(1): 20-29. <http://dx.doi.org/10.1007/s00112-020-01082-9>
46. Bartram CR, Schrauder A, Köhler R, et al. 2012. Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment. *Dtsch Arztebl Int*. 109(40): 652-658. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2012.0652>
47. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, et al. 2016. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica*. 101(1): 68-76. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2015.131680>
48. Yiallouros M 2023. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Kurzinformation. Stand: 23.11.2023. [online] URL: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinfo30112023_ger.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
49. Martin A, Morgan E, Hijiya N 2012. Relapsed or refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia: current and emerging treatments. *Paediatr Drugs*. 14(6): 377-387. <http://dx.doi.org/10.2165/11598430-000000000-00000>
50. Smith MA, Seibel NL, Altekrose SF, et al. 2010. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol*. 28(15): 2625-2634. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.27.0421>
51. Carroll WL, Hunger SP 2016. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr*. 28(1): 12-18. <http://dx.doi.org/10.1097/mop.0000000000000293>
52. Chang WH, Katsoulis M, Tan YY, et al. 2022. Late effects of cancer in children, teenagers and young adults: Population-based study on the burden of 183 conditions, in-patient and critical care admissions and years of life lost. *Lancet Reg Health Eur*. 12: 100248. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100248>
53. Oberhoffer FS, Teichert-von Lüttichau I, Langer T, et al. 2024. Erwachsene Pediatric Cancer Survivors: Vom Krebs geheilte Kinder sind später unzureichend versorgt. *Dtsch Arztebl*. 121(8): 510-512.
54. Leak Bryant A, Lee Walton A, Shaw-Kokot J, et al. 2015. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute leukemia: a systematic review. *Oncol Nurs Forum*. 42(2): E91-E101. <http://dx.doi.org/10.1188/15.ONF.E91-E101>

55. Danhauer SC, Russell GB, Tedeschi RG, et al. 2013. A longitudinal investigation of posttraumatic growth in adult patients undergoing treatment for acute leukemia. *J Clin Psychol Med Settings*. 20(1): 13-24. <http://dx.doi.org/10.1007/s10880-012-9304-5>
56. Martino M, Alati C, Canale FA, et al. 2021. A Review of Clinical Outcomes of CAR T-Cell Therapies for B-Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 22(4). <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22042150>
57. Gökbüget N, Dombret H, Ribera JM, et al. 2016. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 101(12): 1524-1533. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.144311>
58. Cech P, Skórka K, Dziki L, et al. 2024. T-Cell Engagers-The Structure and Functional Principle and Application in Hematological Malignancies. *Cancers (Basel)*. 16(8). <http://dx.doi.org/10.3390/cancers16081580>
59. Pourhassan H, Agrawal V, Pullarkat V, et al. 2023. Positioning blinatumomab in the frontline of adult B-cell acute lymphoblastic leukemia treatment. *Front Oncol*. 13: 1237031. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1237031>
60. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. 2018. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 131(14): 1522-1531. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322>
61. Schrappe M, Locatelli F, Valsecchi MG, et al. 2023. Pediatric Patients with High-Risk B-Cell ALL in First Complete Remission May Benefit from Less Toxic Immunotherapy with Blinatumomab - Results from Randomized Controlled Phase 3 Trial AIEOP-BFM ALL 2017. *Blood*. 142(Supplement 1): 825-825. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-181524>
62. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. 2024. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 391(4): 320-333. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2312948>
63. Aldoss I, Khaled SK, Budde E, et al. 2019. Cytokine Release Syndrome With the Novel Treatments of Acute Lymphoblastic Leukemia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 21(1): 4. <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-019-0753-y>
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Blinatumomab (Akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Ablauf Befristung). Stand: 12.09.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-289.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Blinatumomab (akute lymphatische Leukämie: pädiatrische Patientinnen und Patienten) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 10.05.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2999/2019-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Blinatumomab (akute lymphatische Leukämie: Erwachsene mit minimaler Resterkrankung) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 10.05.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2968/2019-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-429.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]

67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Blinatumomab (Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 28.04.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4454/2021-02-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-610.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Blinatumomab (ALL mit Hochrisiko-Erstrezidiv: Kinder ≥ 1 bis < 18 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 27.10.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4991/2021-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_D-703.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre). Stand: 20.01.2022. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5233/2022-01-20_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-703_BAnz.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
70. Amgen GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO® - Modul 3E - Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit HochrisikoErstrezidiv einer Philadelphia Chromosom-negativen CD19-positiven B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Stand: 19.07.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4987/2021_07_19_Modul3E_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
71. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) 2016. Lymphatische Leukämien 2009-2015. Kinder unter 18 Jahren. Stand: 07.2016. [online] URL: https://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkkr/pdf/aid/Aktuell/DE/u18/rp_taid_1100_17_de.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
72. Amgen GmbH 2024. Berechnung der Größe der Zielpopulation von Blinatumomab (BLINCYTO®) zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter und Säuglingen mit r/r B-Vorläufer ALL. Data on file.
73. ALL-REZ BFM Register 2021. Pädiatrische Patienten mit Ph-, CD19+ Hochrisiko B-Vorläufer ALL im ersten Rezidiv in Deutschland von 2015 bis 2020 nach Altersklasse. Data on file.
74. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) 2024. Lymphatische Leukämien 2009-2022. Data on file.
75. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. 2017. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 376(9): 836-847. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>
76. Raponi S, De Propriis MS, Intoppa S, et al. 2011. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. Leuk Lymphoma. 52(6): 1098-1107. <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2011.559668>
77. Feuchtinger T, Bader P, Subklewe M, et al. 2024. Approaches for bridging therapy prior to chimeric antigen receptor T cells for relapsed/refractory acute lymphoblastic B-

- lineage leukemia in children and young adults. *Haematologica*. 109(12): 3892-3903. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2023.283780>
78. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2024. ALL - Anzahl der Neuerkrankungen von 2017 bis 2021. Data on file.
79. German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) 2024. Therapieergebnisse bei der ALL des Erwachsenen nach MRD-Ansprechen und Darstellung der Häufigkeiten im GMALL-Register. Data on file.
80. German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) 2025. GMALL - Multizentrische Studiengruppe für die akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. URL: <https://www.uct-frankfurt.de/gmall.html> [Abgerufen am: 06.01.2025]
81. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2023. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1723648585989&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> [Abgerufen am: 06.01.2025]
82. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - November 2024. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 29. November 2024. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_November_2024.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
83. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Juli 2024. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 01.08.2024. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juli_2024.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert / refraktär, 0 ≤ 25 Jahre). Stand: 15.02.2024. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6478/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-976_BAnz.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter). Stand: 15.08.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3920/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-397_BAnz.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brexucabtagen-Autoleucel (neues

- Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren). Stand: 16.03.2023. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5907/2023-03-16_AM-RL-XII_Brexucabtagen-Autoleucel_D-875_BAnz.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. 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) Stand: 07.12.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten) Stand: 15.08.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3921/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_BAnz.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refraktär, Ph+ CD19+). Stand: 15.07.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4925/2021-07-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-610_BAnz.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische Leukämie). Stand: 20.11.2020. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4549/2020-11-20_AM-RL-XII_Ponatinib_D-554_BAnz.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. 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 – Inotuzumab Ozogamicin. Stand: 18.01.2018. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3192/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_BAnz.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
92. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13). Stand: 14.04.2020. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
93. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13). Stand: 24.03.2021. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]

94. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13). Stand: 31.03.2022. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
95. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2023. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13). Stand: 21.03.2023. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
96. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 07.05.2024. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]

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 3-24 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-17: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL					
Blinatumomab	Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	In Zyklen	<u>Konsolidierungstherapie:</u> 1 Zyklus ^a	28 Tage pro Zyklus	28 Tage (1 Zyklus) ^a
			<u>Zyklus 1:</u> 1 Zyklus ^b	28 Tage pro Zyklus	28 Tage (1 Zyklus) ^b
	Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	In Zyklen	<u>Nachfolgende Zyklen:</u> 1 Zyklus ^b	28 Tage pro Zyklus	28 Tage (1 Zyklus) ^b
			<u>ggf. Konsolidierungstherapie:</u> 1 bis 3 Zyklen ^b	28 Tage pro Zyklus	28 bis 84 Tage (1 bis 3 Zyklen) ^b
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL					
Blinatumomab	Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	In Zyklen	<u>Konsolidierungstherapie:</u> 1 bis 4 Zyklen ^c	28 Tage pro Zyklus	28 bis 112 Tage (1 bis 4 Zyklen) ^c
Für Blinatumomab wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.					
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					
a: Patientinnen und Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Blinatumomab					

nach Induktions- und zwei Blöcken Konsolidierungstherapie erhalten (1).

b: Patientinnen und Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit zwei Zyklen Blinatumomab erhalten. Patientinnen und Patienten, die eine komplette Remission nach zwei Zyklen Blinatumomab erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu drei weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (1).

c: Patientinnen und Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu vier Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (1).

ALL: Akute lymphatische Leukämie; bzw.: Beziehungsweise; CD: Cluster of Differentiation; ggf.: Gegebenenfalls; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-17 für Blinatumomab basieren auf der aktuellen Fachinformation (1). Demnach können:

- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom negativen (Ph-) CD19-positiven (CD19+) B-Vorläufer Akute lymphatische Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie einen Zyklus Blinatumomab erhalten.
- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL zwei Zyklen Blinatumomab erhalten. Patientinnen und Patienten, die eine komplette Remission nach zwei Zyklen Blinatumomab erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu drei weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten.
- Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ Minimale Resterkrankung (MRD)-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie bis zu vier Zyklen Blinatumomab erhalten.

Ein Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion (mittels Infusionspumpe) mit kontinuierlicher Flussrate (1). Die Behandlung mit Blinatumomab kann unter der hier angegebenen maximalen Behandlungsdauer liegen, was tendenziell zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten führt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden

ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL				
Blinatumomab	Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	<u>Konsolidierungstherapie:</u> 28 Tage (1 Zyklus)	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$	7 DSF ^{a,b}
	Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	<u>Zyklus 1:</u> 28 Tage (1 Zyklus)	5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ an Tag 1 bis 7; 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ an Tag 8 bis 28	15 DSF ^{a,c}
		<u>Nachfolgende Zyklen:</u> 28 Tage (1 Zyklus)	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$	
		<u>ggf. Konsolidierungstherapie:</u> 28 bis 84 Tage (1 bis 3 Zyklen)	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$	7 bis 21 DSF ^{a,c}

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL				
Blinatumomab	Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	<u>Konsolidierungstherapie:</u> 28 bis 112 Tage (1 bis 4 Zyklen)	28 µg/Tag	28 bis 112 DSF ^d
Für Blinatumomab wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.				
<p>a: Blinatumomab wird als Dauerinfusion verabreicht und kann pro Blinatumomab-Zubereitung über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert werden. Für die Berechnung der Therapiekosten wurde jedoch diejenige Infusionsdauer herangezogen, die mit dem geringsten Blinatumomab-Verbrauch verbunden ist. Für die Kostenberechnung wird zudem ein Säugling (Kind \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) herangezogen.</p> <p>b: Bei Säuglingen beträgt die tägliche Dosis 15 µg/m²/Tag in der Konsolidierung. Bei einer durchschnittlichen KOF von 0,36 m² ergibt sich somit ein minimaler Verbrauch von 1 DSF alle 96 Stunden bzw. von insgesamt 7 DSF innerhalb eines Zyklus. Hieraus ergibt sich ein Verbrauch von 7 DSF (1 Zyklus) (1).</p> <p>c: Bei Säuglingen beträgt die tägliche Dosis 5 µg/m²/Tag an Tag 1 bis 7 und 15 µg/m²/Tag an Tag 8 bis 28 im ersten Zyklus, in den nachfolgenden Zyklen beträgt die tägliche Dosis 15 µg/m²/Tag. Bei einer durchschnittlichen KOF von 0,36 m² ergibt sich somit ein minimaler Verbrauch von 1 DSF alle 96 Stunden bzw. von insgesamt 8 DSF im ersten Zyklus und 7 DSF im nachfolgenden Zyklus. Hieraus ergibt sich ein Verbrauch von 15 DSF (2 Zyklen) im ersten und nachfolgenden Zyklus und ein Minimum von 7 DSF (1 Zyklus) bzw. ein Maximum von 21 DSF (3 Zyklen) in der Konsolidierungstherapie (1).</p> <p>d: Für die Konsolidierungstherapie mit ein bis vier Behandlungszyklen kommen bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht \geq 45 kg 28 DSF pro Zyklus bzw. 1 DSF pro Tag zum Einsatz, woraus sich ein Minimum von 28 DSF (1 Zyklus) bzw. ein Maximum von 112 DSF (4 Zyklen) ergibt (1).</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; bzw.: Beziehungsweise; CD: Cluster of Differentiation; DSF: Durchstechflasche; ggf.: Gegebenenfalls; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; µg: Mikrogramm; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben in Tabelle 3-18 basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Blinatumomab (1). Diese sieht vor, dass:

- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (mit einem Körpergewicht < 45 kg) mit $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ pro Behandlungstag dosiert werden.
- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL (mit einem Körpergewicht < 45 kg) mit $5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ bzw. $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ pro Behandlungstag dosiert werden.

Die Berechnungsgrundlage für die Körperoberfläche (KOF) wurde dem Mikrozensus 2017 entnommen (2). Dabei wird für die Patientengruppe von null bis unter einem Jahr nach der Formel von Dubois & Dubois mit einer durchschnittlichen KOF von $0,36 \text{ m}^2$ gerechnet (2, 3). Auf Basis der Berechnungen zur KOF und der Annahme, dass Blinatumomab je Infusionsbeutel über den Infusionszeitraum mit dem jeweils geringsten Verwurf verabreicht wird, ergeben sich gemäß aktueller Fachinformation für:

- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein Verbrauch von 7 Durchstechflaschen (DSF) pro Patientin bzw. Patient und Jahr.
- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL ein Verbrauch von 15 DSF im ersten und nachfolgenden Zyklus und 7 bis 21 DSF im Rahmen der Konsolidierungstherapie pro Patientin bzw. Patient und Jahr.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten (mit einem Körpergewicht ≥ 45 kg) die mit $28 \mu\text{g}$ pro Behandlungstag dosiert werden ergibt sich ein Verbrauch von 28 bis 112 DSF pro Patientin bzw. Patient und Jahr in der Konsolidierungstherapie.

Bei der Berechnung des durchschnittlichen Verbrauchs für erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten wurde der entstehende Verwurf berücksichtigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL		
Blinatumomab	2.615,04 € pro DSF	2.464,29 € (2,00 ^a ; 148,75 ^b)
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL		
Blinatumomab	2.615,04 € pro DSF	2.464,29 € (2,00 ^a ; 148,75 ^b)
Für Blinatumomab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.		
a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. ALL: Akute lymphatische Leukämie; Abs.: Absatz; CD: Cluster of Differentiation; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: Stand 15.12.2024 (4)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der Kosten von Blinatumomab ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) maßgeblich (Tabelle 3-20). Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) beträgt 2,00 €. Als Grundlage wurde die Lauer-Taxe (Stand: 15.12.2024) verwendet.

Tabelle 3-20: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Bezeichnung	Preise in Euro
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)	2.125,00 €
Apothekenabgabepreis (AAP) ^a	2.615,04 €
Abzüglich Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel (7 % des ApU)	- 148,75 €
Abzüglich Apothekenabschlag	- 2,00 €
Kosten je DSF	= 2.464,29 €
a: Unter Berücksichtigung einer gesetzlichen Mehrwertsteuer von 19 %.	
AAP: Apothekenabgabepreis; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers;	
DSF: Durchstechflasche	
Quelle: Stand 15.12.2024 (4)	

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL				
Blinatumomab	Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Behandlung	1
	Säuglinge (Kinder \geq 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL			
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL				
Blinatumomab	Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Behandlung	1
Für Blinatumomab wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.				
ALL: Akute lymphatische Leukämie; bzw.: Beziehungsweise; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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, für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) relevante Kosten durch die Bereitstellung einer Infusionspumpe.

Zusätzliche symptomatische und diagnostische Behandlungen sowie sonstige Pauschalen für die Behandlung einer Patientin oder eines Patienten mit komplexer hämato-onkologischer Erkrankung fallen unabhängig von den gewählten Therapieoptionen für alle Patientinnen und 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 folgende Anforderungen an die Infusionspumpe:

programmierbar, verriegelbar und mit Alarmfunktion ausgestattet. Elastomerpumpen sollen nicht verwendet werden (1).

Auf dem deutschen Markt sind mehrere Infusionspumpen verschiedener Anbieter verfügbar, welche die genannten Spezifikationen erfüllen. Die Anbieter der Infusionspumpen bieten, neben dem Erwerb der Pumpe, zum Teil Leasingmodelle auf Monatsbasis an und kooperieren als Leistungserbringer nach § 126 Sozialgesetzbuch (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. Potenzielle zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen können nicht beziffert werden.

Prämedikation

Gemäß Fachinformation sollten:

- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie zu Beginn der Behandlung 5 mg/m^2 Dexamethason (maximal 20 mg) vor Beginn des Zyklus sowie bei Wiederaufnahme einer Infusion nach einer Unterbrechung von vier Stunden oder länger im ersten Zyklus anwenden.

Es wird eine prophylaktische intrathekale Chemotherapie vor und während der Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen (1).

- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL zu Beginn der Behandlung 10 mg/m^2 (maximal 20 mg) Dexamethason oral oder intravenös sechs bis zwölf Stunden vor Beginn des Zyklus als Prämedikation anwenden. Anschließend sollten 5 mg/m^2 Dexamethason oral oder intravenös innerhalb von 30 Minuten vor Beginn des Zyklus angewendet werden.

Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen. Zusätzlich wird eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen (1).

Die Prophylaxe wird nicht in die Berechnung eingeschlossen, da diese im Allgemeinen bei der Therapie der ALL anfällt, d. h. unabhängig von der Therapie mit Blinatumomab.

Sonstige GKV-Leistungen

Blinatumomab wird als Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit einer beiliegenden Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert. Die Infusionslösung ist nach Anbruch zehn Tage bei einer Aufbewahrung zwischen $2 \text{ }^\circ\text{C}$ bis $8 \text{ }^\circ\text{C}$ bzw. für 96 Stunden bei einer Aufbewahrung unter $27 \text{ }^\circ\text{C}$ stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollten die vorbereiteten Infusionsbeutel sofort verwendet werden. In der Regel sollten die Infusionsbeutel nicht länger als 24 Stunden bei $2 \text{ }^\circ\text{C}$ bis $8 \text{ }^\circ\text{C}$ aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Für die Herstellung

parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig (5).

Die Anzahl der für die 28 Behandlungstage pro Zyklus benötigten Infusionsbeutel ist abhängig von der gewählten Infusionsdauer. Gemäß Fachinformation kann 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 infundiert werden (1). Unter Verwendung der Infusionsdauer, die mit dem geringsten Verwurf verbunden ist, werden für:

- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie 7 Beutel mit Infusionslösung hergestellt.
- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL 15 Beutel mit Infusionslösung im ersten und nachfolgenden Zyklus und 7 bis 21 Beutel mit Infusionslösung im Rahmen der Konsolidierungstherapie hergestellt.

Somit ergibt sich die Notwendigkeit der Herstellung von sieben Infusionslösungen (1 Zyklus) bis maximal 36 Infusionslösungen (5 Zyklen). Daraus ergeben sich sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 700,00 € bis zu 3.600,00 €.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten werden pro Zyklus jeweils 28 Beutel mit Infusionslösung hergestellt. Unter Verwendung der erforderlichen 28 Infusionslösungen pro Zyklus ergibt sich somit die Notwendigkeit der Herstellung von 28 Infusionslösungen (1 Zyklus) bis maximal 112 Infusionslösungen (4 Zyklen). Daraus ergeben sich sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 2.800,00 € bis zu 11.200,00 €.

Die Berechnung ist 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 mit hohen Unsicherheiten behaftet (6, 7).

Kostenunterschiede, die aufgrund der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen treffen bei einer Behandlung mit Blinatumomab nicht zu.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	
GVK: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da die Kosten für die Bereitstellung einer Infusionspumpe nicht öffentlich zugänglich sind, ist eine exakte Berechnung der potenziellen notwendigen GKV-Kosten nicht möglich. Die Prämedikation ist, im Rahmen der stationären Versorgung, durch die entsprechende pauschale Vergütung gedeckt (8). Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass in der Regel keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL			
Blinatumomab	Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko- Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungs- therapie	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Nicht ermittelbar.
	Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL		
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL			
Blinatumomab	Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD- negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungs- therapie	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Nicht ermittelbar.
Für Blinatumomab wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.			
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL					
Blinatumomab	Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	<u>Konsolidierungstherapie:</u> 1 Zyklus (Durchschnittliche Anzahl DSF: 7) 17.250,03 €	-	-	<u>Konsolidierungstherapie:</u> 1 Zyklus (Durchschnittliche Anzahl DSF: 7) 17.250,03 €
	Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	<u>Zyklus 1 und nachfolgender Zyklus:</u> 2 Zyklen (Durchschnittliche Anzahl DSF: 15) 36.964,35 €	-	-	<u>Zyklus 1 und nachfolgender Zyklus:</u> 2 Zyklen (Durchschnittliche Anzahl DSF: 15) 36.964,35 €
		<u>ggf. Konsolidierungstherapie:</u> 1 bis 3 Zyklen (Durchschnittliche Anzahl DSF: 7 bis 21) 17.250,03 € bis 51.750,09 €	-	-	<u>ggf. Konsolidierungstherapie:</u> 1 bis 3 Zyklen (Durchschnittliche Anzahl DSF: 7 bis 21) 17.250,03 € bis 51.750,09 €
		<u>Zyklus 1 und 2 und ggf. Konsolidierungstherapie:</u> 2 bis 5 Zyklen (Durchschnittliche Anzahl DSF: 15 bis 36) 36.964,35 € bis 88.714,44 €	-	-	<u>Induktions- und Konsolidierungstherapie:</u> 2 bis 5 Zyklen (Durchschnittliche Anzahl DSF: 15 bis 36) 36.964,35 € bis 88.714,44 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL					
Blinatumomab	Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	1 bis 4 Zyklen (Durchschnittliche Anzahl DSF: 28 bis 112) 69.000,12 € bis 276.000,48 €	-	-	1 bis 4 Zyklen (Durchschnittliche Anzahl DSF: 28 bis 112) 69.000,12 € bis 276.000,48 €
Für Blinatumomab wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.					
ALL: Akute lymphatische Leukämie; bzw.: Beziehungsweise; CD: Cluster of Differentiation; DSF: Durchstechflasche; ggf.: Gegebenenfalls; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ Quelle: (9)					

In Tabelle 3-24 werden die Kosten gemäß Fachinformation dargestellt.

- Bei Säuglingen (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird von sieben DSF (ein Zyklus) ausgegangen. Die GKV-relevanten Jahrestherapiekosten betragen demnach 17.250,03 €.
- Bei Säuglingen (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL wird von 15 DSF (zwei Zyklen) bis 36 DSF (fünf Zyklen) ausgegangen. Die GKV-relevanten Jahrestherapiekosten betragen demnach 36.964,35 € bis 88.714,44 €.
- Bei neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird von 28 DSF (ein Zyklus) bis 112 DSF (vier Zyklen) ausgegangen. Die GKV-relevanten Jahrestherapiekosten betragen demnach 69.000,12 € bis 276.000,48 €.

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL ist eine sehr seltene Erkrankung. Im Anwendungsgebiet sind

- Weniger als ein Säugling (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie,
- Weniger als ein Säugling (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, sowie
- Ca. 44 bis 175 neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren von einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL

umfasst (siehe Abschnitt 3.2.4). Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, besteht das primäre Behandlungsziel – aufgrund der äußerst schlechten Folgeprognose – in der Vermeidung eines Rezidivs.

Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Blinatumomab bei guter Verträglichkeit ist davon auszugehen, dass der Großteil aller Patientinnen und Patienten mit Blinatumomab behandelt wird. Es ist anzunehmen, dass die durchschnittliche Zyklenzahl unter der im jeweiligen Anwendungsgebiet vorgesehen maximalen Anzahl an Zyklen liegt, da einige Patientinnen und Patienten die Therapie vorzeitig beenden, z. B. auf Grund des Erhalts einer allogenen Stammzelltransplantation.

Auch ältere (> 75 Jahre) oder gebrechliche Patientinnen und Patienten erhalten unter Umständen keine Therapie mit Blinatumomab. So wird nach Angaben aus bevölkerungsbasierten Registern ein Großteil der älteren Patientinnen und Patienten, meist aufgrund des schlechten Allgemeinzustands bei Diagnose, nicht kurativ therapiert (10).

Kontraindikationen

Laut der aktuellen Fachinformation bestehen für die Zielpopulation Einschränkungen der Anwendungsmöglichkeiten von Blinatumomab aufgrund von Kontraindikationen bei Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels. Des Weiteren ist das Stillen für Patientinnen während und 48 Stunden nach der Behandlung mit Blinatumomab kontraindiziert (1).

Beschreibung der stationären und ambulanten Versorgungsanteile

Laut Fachinformation wird für den Behandlungsbeginn bei rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten neun Tage des ersten Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus empfohlen. Für die Behandlung der B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird ein stationärer Aufenthalt für die ersten drei Tage des ersten Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus empfohlen. (1). Alle weitere Behandlungstage können und erfolgen in der Regel ambulant.

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 der Großteil der Patientinnen und Patienten, die für eine Therapie mit Blinatumomab in Frage kommen, eine Therapie mit Blinatumomab erhält. Aufgrund der geringen Patientenzahlen und der damit verbundenen Unsicherheiten sind Annahmen zum Versorgungsanteil nicht präzise zu treffen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Angaben zur Dosierung und Dauer der Behandlung wurden der aktuellen Fachinformation entnommen und daraus die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten berechnet (1). Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien für Deutschland und Europa (11, 12).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen GmbH 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 05.02.2025]
2. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:26323903D> [Abgerufen am: 06.01.2025]
3. Du Bois D, Du Bois EF 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 5(5): 303-311; discussion 312-303.
4. Lauer-Fischer 2024 LAUER-TAXE®: BLINCYTO. Stand: 15.12.2024. [online] URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Abgerufen am: 06.01.2025]
5. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) 2024. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 15.10.2024. [online] URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_3_4.EV.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
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. Stand: 02.06.2016. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). Stand: 07.12.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden - Version 7.0. Stand: 19.09.2023. [online] URL:

- https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
9. Amgen GmbH 2025. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Data on file.
 10. Gökbuget N 2018. Treatment of Older Patients with Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs & Aging*. 35(1): 11-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-017-0503-5>
 11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Mai 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 06.01.2025]
 12. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. 2024. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 143(19): 1903-1930. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023023568>

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation und der Fachinformation von BLINCYTO[®] entnommen worden (1, 2).

Anforderungen an die Diagnostik

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

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

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

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

Rezidierte oder refraktäre B Zell-Vorläufer-ALL

Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL können 2 Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage (4 Wochen). Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt.

Patienten, die eine komplette Remission (*complete remission/complete remission with partial haematologic recovery, CR/CRh**) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie erhalten.

Die empfohlene tägliche Dosis hängt vom Körpergewicht ab (siehe Tabelle 3-25). Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr erhalten eine Festdosis, und für Patienten mit weniger als 45 kg wird die Dosis anhand der Körperoberfläche (KOF) des Patienten berechnet.

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL

Körpergewicht	Zyklus 1			Nachfolgende Zyklen	
	Tag 1–7	Tag 8–28	Tag 29–42	Tag 1–28	Tag 29–42
45 kg oder mehr (Festdosis)	9 µg/Tag als Dauerinfusion	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungsfreies Intervall	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungsfreies Intervall
Weniger als 45 kg (KOF-basierte Dosis)	5 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (darf 9 µg/Tag nicht überschreiten)	15 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)		15 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)	

B-Zell-Vorläufer-ALL in der Konsolidierungstherapie

BLINCYTO wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe infundiert. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall. Patienten können bis zu 4 Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie erhalten.

Siehe Tabelle 3-26 für Angaben zur empfohlenen täglichen Dosis nach Körpergewicht bei Erwachsenen. Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr erhalten eine Festdosis, für Patienten mit weniger als 45 kg wird die Dosis anhand der Körperoberfläche (KOF) des Patienten berechnet.

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei B-Zell-Vorläufer-ALL bei Erwachsenen in der Konsolidierungstherapie

Körpergewicht	Konsolidierungszyklen (Zyklen 1-4)	
	Tag 1-28	Tag 29-42
45 kg oder mehr (Festdosis)	28 µg/Tag	14-tägiges behandlungsfreies Intervall
Weniger als 45 kg (KOF-basierte Dosis)	15 µg/m ² /Tag (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)	14-tägiges behandlungsfreies Intervall

Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL

Kinder und Jugendliche mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL können 1 Zyklus der BLINCYTO-Therapie nach Induktions- und 2 Blöcken Konsolidierungstherapie erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion. Siehe Tabelle 3-27 für Angaben zur empfohlenen täglichen Dosis nach Körpergewicht für pädiatrische Patienten.

Tabelle 3-27: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL nach Induktionstherapie

Ein Konsolidierungszyklus	Körpergewicht 45 kg oder mehr (Festdosis)	Körpergewicht weniger als 45 kg (KOF-basierte Dosis)
Tage 1-28	28 µg/Tag	15 µg/m ² /Tag (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)

Dosisanpassungen

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

Wenn die Unterbrechung der Behandlung nach einer Nebenwirkung 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 einer Nebenwirkung 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 3-28 anderweitig beschrieben.

Tabelle 3-28: Dosisanpassungen von BLINCYTO

Toxizität	Grad ^a	Maßnahme für Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr	Maßnahme für Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg
Zytokin-freisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom	Grad 3	BLINCYTO bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	BLINCYTO bis zum Abklingen unterbrechen, dann BLINCYTO mit 5 µg/m ² /Tag wieder beginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen.
	Grad 4	BLINCYTO dauerhaft absetzen.	BLINCYTO dauerhaft absetzen.
Neurologische Toxizität	Krampfanfälle	BLINCYTO dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.	BLINCYTO dauerhaft absetzen, falls mehr als ein Krampfanfall auftritt.

Toxizität	Grad ^a	Maßnahme für Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr	Maßnahme für Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg
	Grad 3	BLINCYTO für mindestens 3 Tage unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wiederbeginnen. 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 ² /Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen. Wenn die Toxizität bei 5 µg/m ² /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 wiederbeginnen. 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 ² /Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.
Andere (wie vom behandelnden Arzt beurteilt) klinisch relevante unerwünschte Wirkungen	Grad 3	BLINCYTO unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 9 µg/Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 28 µg/Tag erhöhen.	BLINCYTO unterbrechen, bis nicht schwerer als Grad 1 (leicht), dann BLINCYTO mit 5 µg/m ² /Tag wiederbeginnen. Falls die Toxizität nicht wieder auftritt, nach 7 Tagen auf 15 µg/m ² /Tag erhöhen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.	Dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO erwägen.
a: Gemäß der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Grad 3 ist schwer und Grad 4 ist lebensbedrohlich.			

Stationärer Aufenthalt

Für den Behandlungsbeginn bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Für die Behandlung der B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird ein stationärer Aufenthalt für die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten Erkrankungen des ZNS wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 14 Tage des Zyklus empfohlen. Im zweiten Zyklus wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens 2 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 beobachtet wurden.

Für den Beginn aller folgenden Zyklen und für eine Wiederaufnahme der Behandlung (z. B. wenn die Behandlung für 4 oder mehr Stunden unterbrochen wird) wird die Überwachung durch eine medizinische Fachkraft oder ein stationärer Aufenthalt empfohlen.

Art der Anwendung

BLINCYTO ist zur intravenösen Anwendung.

Hinweise zu Handhabung und Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. der Fachinformation.

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

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

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

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

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

Wichtiger Hinweis: Den BLINCYTO-Infusionsschlauch nicht durchspülen, insbesondere beim Wechseln des Infusionsbeutels. Durchspülen beim Wechsel des Infusionsbeutels oder beim Beenden der Infusion kann zu einer Überdosierung und nachfolgenden Komplikationen führen.

Wenn BLINCYTO über einen mehr lumigen Venenkatheter angewendet wird, sollte BLINCYTO über ein eigens dafür bestimmtes Lumen infundiert werden.

Die Wahl der Infusionsdauer sollte durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Wechsel der Infusionsbeutel und des Körpergewichts des Patienten erfolgen. Die therapeutische Zieldosis des anzuwendenden BLINCYTO ändert sich nicht.

Wechsel von Infusionsbeuteln

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

Besondere Populationen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren) erforderlich, siehe Abschnitt 5.1. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten im Alter von ≥ 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). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Kindern im Alter von < 1 Jahr vor. Derzeit verfügbare Daten bei Kindern sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 der Fachinformation beschrieben.

Prämedikation und weitere Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung

Hochrisiko-Erstrezidiv einer B Zell-Vorläufer-ALL

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

Bei pädiatrischen Patienten sollten 5 mg/m² Dexamethason (20 mg dürfen nicht überschritten werden) vor der ersten BLINCYTO-Dosis im ersten Zyklus sowie bei Wiederaufnahme einer

Infusion nach einer Unterbrechung von 4 Stunden oder länger im ersten Zyklus angewendet werden.

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

Rezidierte oder refraktäre B Zell-Vorläufer-ALL

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

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

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

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

Vorbehandlung von Patienten mit hoher Tumorlast

Patienten mit ≥ 50 % leukämischer Blasten im Knochenmark oder > 15.000 /Mikroliter leukämischer Blasten im peripheren Blut sollten mit Dexamethason behandelt werden (24 mg/Tag dürfen nicht überschritten werden).

Überwachungsmaßnahmen

Neurologische Ereignisse

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

Infektionen

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

Zytokinfreisetzungssyndrom und Infusionsreaktionen

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

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

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

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

Neutropenie und febrile Neutropenie

Laborparameter (einschließlich aber nicht limitiert auf Anzahl der weißen Blutkörperchen und absolute Neutrophilenzahl) sollten routinemäßig, während der BLINCYTO-Infusion, insbesondere innerhalb der ersten 9 Tage des ersten Zyklus, überwacht und entsprechend behandelt werden.

Erhöhte Leberenzyme

Die Überwachung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gammaglutamyl-Transferase (GGT) und Gesamtbilirubin im Blut sollte vor dem Start und während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere während der ersten 48 Stunden der ersten 2 Zyklen, durchgeführt werden.

Pankreatitis

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

Leukenzephalopathie, einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie

Aufgrund der Möglichkeit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome überwacht werden. Im Falle verdächtiger Ereignisse sind die Beratung durch einen Neurologen, ein MRT des Gehirns und die Untersuchung von Liquor (CSF) in Betracht zu ziehen.

CD19-negatives Rezidiv

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

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

Alle Rezidivpatienten sollten auf das Vorliegen einer AML überwacht werden.

Impfungen

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

Aufgrund der Möglichkeit eines Abbaus von B-Lymphozyten bei Neugeborenen nach Blinatumomab-Exposition während der Schwangerschaft, sollten Neugeborene auf einen

Abbau der B-Lymphozyten hin überwacht werden und Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen sollten verschoben werden, bis der B-Lymphozytenwert des Säuglings sich erholt hat.

Kontrazeption

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

Wechselwirkungen

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von BLINCYTO[®] entnommen worden (1).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

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

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt D der Produktinformation von BLINCYTO® entnommen worden (1).

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben basieren auf der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan (RMP) (2, 3).

Der RMP, der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von Blinatumomab zu minimieren und einen bestimmungsmäßigen Gebrauch (On-Label-Use) zu sichern. Tabelle 3-29 beschreibt alle Maßnahmen zur Risikominimierung („Risk Minimization Activities“). Des Weiteren werden in Tabelle 3-30 laufende und zusätzlich geplante Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans aufgeführt.

Tabelle 3-29: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Neurologische Ereignisse	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.7, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO beachten? • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung der Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse bei der Behandlung mit BLINCYTO sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	<p>Schulungsmaterial für Ärzte, medizinisches Fachpersonal, Apotheker und Patienten (einschließlich Pflegepersonen), Patientenausweis</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Opportunistische Infektionen	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung der Anzeichen und Symptome von Infektionen bei der Behandlung mit Blinatumomab sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Anweisungen zur aseptischen Zubereitung von Blinatumomab sind in Abschnitt 6.6 der Fachinformation enthalten. <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	Keine
Zytokinfreisetzungs-Syndrom	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen • Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften • Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung der Anzeichen und Symptome von CRS bei der Behandlung mit Blinatumomab und Anweisungen zur Einleitung der Behandlung mit Blinatumomab sind in 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	
Medikationsfehler	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.9, Überdosierung • Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte Anweisungen zur Berechnung, Rekonstitution und Dosisanpassung für Blinatumomab sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu finden. <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	Schulungsmaterial für Ärzte, medizinisches Fachpersonal, Apotheker und Patienten (einschließlich Pflegepersonen), Patientenausweis
Wichtige potenzielle Risiken		
Toxizitäten im Zusammenhang mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern	<p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten, die sich kürzlich einer HSZT unterzogen haben	<p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	Keine
Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Antitumor-Therapien	<p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
(einschließlich Bestrahlung)	<ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	
Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Immuntherapien	<p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	Keine
Langzeit-Sicherheit und - Effektivität	<p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	Keine
Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems, und des Immunsystems	<p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	Keine
Nachfolgendes Rezidiv einer Leukämie bei Kindern einschließlich im ZNS	<p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	Keine
Langzeit-Toxizität bei Kindern	<p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	Keine
Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern	<p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
CRS: Zytokinfreisetzungs-Syndrom; HSZT: Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (3)		

Tabelle 3-30: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
Studie 20120215: Randomisierte, offene, kontrollierte adaptive Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des BiTE®-Antikörpers Blinatumomab als Konsolidierungs- therapie versus konventionelle Konsolidierungs- chemotherapie bei pädiatrischen „Hochrisiko“- Erstrezidiv Patienten mit B-Zell-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) Kategorie 3	Beurteilung des ereignisfreien Überlebens (EFS) im Blinatumomab-Arm versus EFS in dem Arm, der die Standard- Konsolidierungs- chemotherapie erhält	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Laufend	Abschließender klinischer Studienbericht: Juli 2024
Studie 20150136: Nicht-interventionelle Unbedenklichkeits- prüfung zur Sicherheit und Wirksamkeit, sowie zum Gebrauch und zur klinischen Routinepraxis von Blinatumomab Kategorie 1	Primäres Ziel: Beschreibung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab in der routinemäßigen klinischen Praxis in europäischen Ländern durch Charakterisierung spezifischer unerwünschter Ereignisse (Zytokinfreisetzungs- Syndrom, neurologische Ereignisse, und	Neurologische Ereignisse, opportunistische Infektionen, Zytokinfreisetzungs- Syndrom, Medikationsfehler, Anwendung bei Patienten, die sich kürzlich einer HSZT unterzogen haben, vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende	Laufend	Protokoll v1.1 vom 06. September 2016 Einreichung: 22. Januar 2016 Annahme des Draft-Protokolls am 02. September 2016 durch das Pharmaco- vigilance Risk Assessment

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
	<p>opportunistische Infektionen)</p> <p>Beurteilung der Häufigkeit und der Arten von Medikationsfehlern mit Blinatumomab, die in Patientenakten identifiziert werden</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Beurteilung der Inzidenz aller unerwünschter Ereignisse</p> <p>Beurteilung der Inzidenz von speziellen unerwünschten Ereignissen und allen unerwünschten Ereignissen aus dieser Studie in Patienten-Subgruppen, die durch demografische und klinische Faktoren definiert sind</p> <p>Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte generell und in Patienten-Subgruppen, die durch demografische und klinische Faktoren definiert sind</p> <p>Beschreibung des Gebrauchs von Blinatumomab und Inanspruchnahme ausgewählter Ressourcen im Gesundheitswesen in der routinemäßigen klinischen Praxis</p>	<p>Behandlung mit anderen Antitumor-Therapien (einschließlich Bestrahlung), vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Immuntherapien, Langzeit-Sicherheit und -Effektivität</p>		<p>Committee (PRAC)</p> <p>Zwischenberichte: Der aktuellste Stand in Bezug auf den Einschluss wird in jedem PSUR/PBRER vorgelegt</p> <p>Jährliche Zwischen-berichte werden zusammen mit dem entsprechenden PSUR/PBRER vorgelegt (beginnend mit PSUR/PBRER Nr. 3)</p> <p>Abschließender klinischer Studienbericht erwartet: Q1 2025</p>
<p>Studie 20170610: Beobachtungsstudie zu Gesamtüberleben und Inzidenz von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit B-Zell akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach</p>	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschreibung von Tag 100 und Mortalität - Abschätzung der Inzidenz von Graft versus Host Disease (GvHD) (akut und 	<p>Langzeit-Sicherheit und -Effektivität</p>	<p>Geplant</p>	<p>Finales Protokoll: Q1 2020</p> <p>Interim-Studienbericht: Q2 2025</p> <p>Abschließender klinischer Studienbericht erwartet: Q1 2030</p>

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
allogener Stammzelltrans- plantation: Induktion mit Blinatumomab versus Chemotherapie ohne Blinatumomab – eine Analyse der Datenbank des “Center for International Blood and Marrow Transplant Research” Kategorie 3	chronisch)			
Studie 20180130: Beobachtungsstudie zur näheren Charakterisierung der Langzeitsicherheit von BLINCYTO einschließlich entwicklungsrelevanter Aspekte, HSZT und sekundärer Malignität bei pädiatrischen Patienten mit B-Zell- Vorläufer-ALL, die entweder mit Blinatumomab oder Chemotherapie und anschließender Transplantation behandelt wurden Kategorie 1	Primäre Ziele: Schätzung der Inzidenz von neuro- psychomotorischen Entwicklungsstörungen, Störungen des endokrinen Systems, neurologischen Störungen, und Störungen des Immunsystems (einschließlich Auto- immun-Erkrankungen und Impfversagen)	<ul style="list-style-type: none"> - HSZT-bedingte Toxizität bei Kindern - Langzeit-Sicherheit und -Effektivität - Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems, und des Immunsystems - Nachfolgendes Rezidiv der Leukämie bei Kindern, einschließlich im ZNS - Langzeit-Toxizität bei Kindern - Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern 	Geplant	Finales Protokoll: Q1 2020 Interim-Analysen: Alle zwei Jahre nach Start der Datenerhebung Abschließender klinischer Studienbericht: Q4 2038
ALL: Akute lymphatische Leukämie; BiTE®: Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt; EFS: Ereignisfreies Überleben; GvHD: Graft versus Host Disease; HSZT: Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; PBRER: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report; PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PSUR: Periodic Safety Update Report; Q: Quartal; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (3)				

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 gegebenenfalls 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 Fachinformation, der Produktinformation und dem RMP entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen Europe B.V. 2025. Produktinformation BLINCYTO®. Anhang I bis III. Stand: 10.02.2025. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf [Abgerufen am: 10.02.2025]

2. Amgen GmbH 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 05.02.2025]
3. Amgen Europe B.V. 2024. European Union Risk Management Plan BLINCYTO® (Blinatumomab) Version 18.2.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-31 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Fachinformation BLINCYTO® Stand Januar 2025			
1	Infusion	„BLINCYTO wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.“ (Abschnitt 4.2)	Ja
2	Behandlung / Überwachung	„Die Behandlung sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes begonnen werden, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist.“ (Abschnitt 4.2) „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.“ (Abschnitt 4.2)	Ja
3	Prämedikation mit Dexamethason oder Prednison	<i>Rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer-ALL</i> „Bei pädiatrischen Patienten sollten 10 mg/m ² Dexamethason (20 mg dürfen nicht überschritten werden) oral oder intravenös 6 bis 12 Stunden vor dem Beginn der BLINCYTO-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden. Anschließend sollten 5 mg/m ² Dexamethason oral oder intravenös innerhalb von 30 Minuten vor Beginn der BLINCYTO-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden. Patienten mit ≥ 50 % leukämischer Blasten im Knochenmark oder > 15.000 /Mikroliter leukämischer Blasten im peripheren Blut sollten mit Dexamethason behandelt werden (24 mg/Tag dürfen nicht überschritten werden).“ (Abschnitt 4.2)	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p><i>Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL</i></p> <p>„Bei pädiatrischen Patienten sollten 5 mg/m² Dexamethason (20 mg dürfen nicht überschritten werden) vor der ersten BLINCYTO-Dosis im ersten Zyklus sowie bei Wiederaufnahme einer Infusion nach einer Unterbrechung von 4 Stunden oder länger im ersten Zyklus angewendet werden.“ (Abschnitt 4.2)</p>	
4	Begleitbehandlung mit Antipyretika	„Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen.“ (Abschnitt 4.2)	Nein
5	ZNS-Prophylaxe	„Es wird eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der BLINCYTO-Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen.“ (Abschnitt 4.2)	Nein
6	Diagnose und Management neurologischer Ereignisse	„Es wird empfohlen, dass Patienten vor Beginn einer BLINCYTO-Therapie neurologisch untersucht sowie klinisch auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse überwacht werden (z. B. Schreibtest). Das Management dieser Anzeichen und Symptome bis zu ihrem Verschwinden kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich machen. Im Falle eines Krampfanfalls wird eine Sekundärprophylaxe mit geeigneten Antikonvulsiva, z. B. Levetiracetam, empfohlen.“ (Abschnitt 4.4)	Nein
7	Diagnose und Management von Infektionen	„Patienten, die BLINCYTO erhalten, sollten bezüglich Anzeichen und Symptomen von Infektionen klinisch überwacht und angemessen behandelt werden. Das Management von Infektionen kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe	Nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Abschnitt 4.2).“ (Abschnitt 4.4)	
8	Diagnose des Zytokinfreisetzungs- Syndroms	„Schwerwiegende Nebenwirkungen, die Anzeichen und Symptome von CRS sein konnten, schlossen Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie, erhöhtes Gesamtbilirubin und Übelkeit ein. Diese Ereignisse führten selten zum Absetzen von BLINCYTO. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines CRS betrug 2 Tage. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse überwacht werden.“ (Abschnitt 4.4)	Nein
9	Überwachung auf und Behandlung von Infusionsreaktionen	„Patienten sollten insbesondere während der Initiierung des ersten und zweiten Behandlungszyklus engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) wird zur Senkung von Fieber innerhalb der ersten 48 Stunden jedes Zyklus empfohlen. Es ist wichtig, die Behandlung mit BLINCYTO entsprechend der in Abschnitt 4.2 empfohlenen Anfangsdosis zu beginnen (Zyklus 1, Tage 1 - 7), um das Risiko für ein CRS zu minimieren.“ (Abschnitt 4.4)	Nein
10	Diagnose und Management des TLS	„Es sollten geeignete prophylaktische Maßnahmen, einschließlich einer aggressiven Hydratation und einer Therapie zur Reduktion der Harnsäure (wie Allopurinol oder Rasburicase), zur Vermeidung und Behandlung von TLS während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere bei Patienten mit einer ausgeprägteren Leukozytose oder einer hohen Tumorlast, ergriffen werden. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von TLS, einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts, in den ersten 48 Stunden nach der ersten Infusion überwacht werden.“ (Abschnitt 4.4)	Nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
11	Diagnose einer Neutropenie oder febrilen Neutropenie	„Laborparameter (einschließlich, aber nicht limitiert auf Anzahl der weißen Blutkörperchen und absolute Neutrophilenzahl) sollten routinemäßig während der BLINCYTO-Infusion, insbesondere innerhalb der ersten 9 Tage des ersten Zyklus, überwacht und entsprechend behandelt werden.“ (Abschnitt 4.4)	Nein
12	Überwachung und Management von Lebertransaminasen	„Die Überwachung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gammaglutamyl-Transferase (GGT) und Gesamtbilirubin im Blut sollte vor dem Start und während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere während der ersten 48 Stunden der ersten 2 Zyklen, durchgeführt werden. Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).“ (Abschnitt 4.4)	Nein
13	Diagnose und Management einer Pankreatitis	„Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis überwacht werden. Die Einschätzung des klinischen Zustands der Patienten kann eine körperliche Untersuchung, die Laboruntersuchung von Serum-Amylase und Serum-Lipase sowie bildgebende Verfahren für das Abdomen wie Ultraschall und andere geeignete diagnostische Maßnahmen beinhalten. Das Management einer Pankreatitis kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).“ (Abschnitt 4.4)	Nein
14	Diagnose und Management einer Leukenzephalopathie (einschließlich PML)	„Aufgrund der Möglichkeit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome hin überwacht werden. Im Falle verdächtiger Ereignisse sind die Beratung durch einen Neurologen, ein MRT des Gehirns und die Untersuchung von Liquor (CSF) in	Nein

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Betracht zu ziehen, siehe Abschnitt 4.8.“ (Abschnitt 4.4)	
15	Überwachung auf Vorliegen einer AML	„Alle Rezidivpatienten sollten auf das Vorliegen einer AML überwacht werden.“ (Abschnitt 4.4)	Nein
16	Beurteilung der CD19-Expression	„Besondere Aufmerksamkeit sollte der Beurteilung der CD19-Expression zum Zeitpunkt der Knochenmarkuntersuchung gewidmet werden.“ (Abschnitt 4.4)	Nein
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; ALT: Alanin-Aminotransferase; AML: Akute myeloische Leukämie; AST: Aspartat-Aminotransferase; CD: Cluster of Differentiation; CRS: Zytokinfreisetzungs-Syndrom; CSF: Zerebrospinalflüssigkeit; GGT: Gamma-glutamyl-Transferase; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MRT: Magnetresonanztomographie; PML: Progressive Multifokale Leukenzephalopathie; TLS: Tumorlyse-Syndrom; z. B.: Zum Beispiel; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von BLINCYTO[®] ist Januar 2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-31 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung

der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Amgen GmbH 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 05.02.2025]

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-32: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienresultatendatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) LPFV: Last Patient First Visit; LPI: Last Patient In								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.