

Blinatumomab (ALL, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G25-09

Version: 1.0

Stand: 27.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2015

DOI: 10.60584/G25-09

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Blinatumomab (ALL, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.02.2025

Interne Projektnummer

G25-09

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G25-09>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (ALL, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-09>.

Schlagwörter

Blinatumomab, Vorläufer-lymphoblastisches Lymphom, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Blinatumomab, Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katharina Frangen
- Christiane Balg
- Tim Mathes
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	8
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	9
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	9
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)	9
3.2.1 Behandlungsdauer.....	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten	10
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	12
3.2.7 Versorgungsanteile.....	13
3.3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 F, Abschnitt 3.6).....	13
4 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
CD	Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRD	Minimal residual Disease (minimale Resterkrankung)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Ph	Philadelphia-Chromosom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Blinatumomab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Blinatumomab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom(Ph)-negativer, Cluster-of-Differentiation(CD)19-positiver B-Vorläufer-akuter-lymphatischen-Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

1.2 Verlauf des Projekts

Blinatumomab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2025 übermittelt.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie über die Kosten der Therapie für die GKV beschließt der G-BA.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 F (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der ALL nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Blinatumomab aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie [1]. Abweichend davon charakterisiert der pU die Zielpopulation als neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie, die keine minimale Resterkrankung (MRD) aufweisen. Diese Charakterisierung wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 3.1.2.2 näher adressiert und bewertet.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über 2 Ansätze (im Folgenden als Ansatz A und B bezeichnet), die er am Ende zu einer Spanne zusammenführt. Ansatz A stellt eine Herleitung auf Basis von Literaturangaben dar, Ansatz B basiert auf einer Registerevaluation. Beide Ansätze werden im Folgenden beschrieben und in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
A	Inzidenzbestimmung mittels Literaturangaben		
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland ^a	-	529–606
2	mit B-Vorläufer-ALL	70–72	370–436
3	mit Ph-negativer B-Vorläufer-ALL	50–70	185–305
4	mit Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL	95–100	176–305
5	mit MRD-negativer Erkrankung	43–65	76–198
B	Inzidenzbestimmung mittels Registerauswertung		
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer ALL mit MRD-negativer Erkrankung ^a	-	50–115
A + B	Kombination von Ansatz A und B		
	Spanne aus Ober- und Untergrenze von Ansatz A und B		50–198
	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,2	44–175
a. durchschnittlich pro Kalenderjahr			
ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRD: minimale Resterkrankung; Ph: Philadelphia-Chromosom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Ansatz A: Inzidenzbestimmung mittels Literaturangaben

Die vom pU vorgelegte literaturgestützte Herleitung umfasst 5 Schritte. Der pU berechnet jeweils den höchsten und den niedrigsten Anteilswert im Rahmen einer Spanne.

Ansatz A, Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland

Auf Grundlage einer gesonderten Auswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [2] weist der pU die Inzidenz der ALL bei Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren gemäß Diagnosecode C91.0- (Akute lymphatische Leukämie) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) in Deutschland für die Jahre 2017 bis 2021 aus. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen zur Inzidenz innerhalb des genannten Zeitintervalls ergibt sich den Angaben des pU zufolge eine Anzahl von 529 bis 606 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland.

Ansatz A, Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL

Der pU weist darauf hin, dass gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) [3] aus dem Jahr 2022 sowie den Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [4] mit Stand von Dezember 2024 insgesamt 70 % bis 72 % aller ALL-Erkrankungen dem B-Zell-Vorläufer-Subtyp zuzuordnen sind. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ermittelt der

pU eine Spanne von 370 bis 436 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer B-Vorläufer-ALL.

Ansatz A, Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Vorläufer-ALL

Für die Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit einer Ph-negativen Erkrankung innerhalb der Patientengruppe mit B-Vorläufer-ALL zieht der pU erneut die Empfehlungen der DGHO [3] heran. Dieser entnimmt er eine Spanne von 30 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten mit einer Ph-positiven Erkrankung und gibt im Umkehrschluss eine Spanne von 50 % bis 70 % der Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer Erkrankung an. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ermittelt der pU eine Spanne von 185 bis 305 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph-negativen B-Vorläufer-ALL.

Ansatz A, Schritt 4: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL

Der pU zieht zur Ermittlung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer sowie CD19-positiver B-Vorläufer-ALL 2 Publikationen heran. Aus der Übersichtsarbeit von Hoelzer et al. [5], die ein Update zu einer Leitlinie zu zielgerichteten Therapien bei der ALL enthält, lässt sich eine Spanne von 95 % bis 100 % der Patientinnen und Patienten mit CD-19 positiver B-Vorläufer-ALL entnehmen. Die zweite Publikation stellt eine Fallanalyse von Raponi et al. [6] dar, in der 552 Fälle mit ALL zwischen 2001 und 2009 an einem hämatologischen Zentrum in Italien untersucht wurden. Alle Fälle mit B-Vorläufer-ALL (n = 451) wiesen eine CD19-Expression auf.

Der pU setzt die Anteilsspanne von 95 % bis 100 % auf die ermittelte Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt an und errechnet so eine Spanne von 176 bis 305 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL.

Ansatz A, Schritt 5: erwachsene Patientinnen und Patienten mit MRD-negativer Erkrankung

Der pU berücksichtigt in seiner Herleitung nur jene Patientinnen und Patienten, die keine MRD aufweisen (siehe Abschnitt 3.1.1). Dies begründet er damit, dass für Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie eine nachweisbare MRD bzw. ein molekulares Therapieversagen aufweisen, schon in einem vorangegangenen Bewertungsverfahren zu Blinatumomab im Jahr 2019 Patientenzahlen bestimmt wurden [7].

Zur Bestimmung derjenigen ohne MRD zieht der pU 2 Abstracts zu Studien der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) heran [8,9], denen er eine Spanne von 43 % bis 65 % derjenigen ohne MRD entnimmt.

In die Studie zur Untergrenze von Gökbuget et al. (2022) [8] wurden 882 Patientinnen und Patienten aus 142 Zentren im Alter von > 55 Jahren mit einer neu diagnostizierten, Ph-negativen ALL im Zeitraum von 2003 bis 2021 eingeschlossen. Untersucht wurden die Behandlungsergebnisse bzw. Remissionsraten zum Zeitpunkt verschiedener Therapiephasen. Für 163 Patientinnen und Patienten lagen Angaben zur MRD zum Zeitpunkt nach der 2. Induktionstherapie vor. Dem Abstract lässt sich entnehmen, dass die Rate molekularer Komplettremissionen bei einer B-Zell-Leukämie 43 % beträgt.

Die Studie zur Obergrenze von Gökbuget et al. (2021) [9] umfasst u. a. Angaben zu 638 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren mit einer neu diagnostizierten Ph-negativen B-Vorläufer-ALL, die im Zeitraum von August 2017 bis April 2021 in 78 Zentren behandelt wurden. Bei 306 dieser Patientinnen und Patienten konnte die molekulare Ansprechrate zum Zeitpunkt nach der 1. Konsolidierungstherapie beurteilt werden. Eine molekulare Komplettremission ($MRD \leq 1\%$) wiesen 65 % von ihnen auf.

Durch Übertragung der Anteilsspanne auf die Patientenzahlen aus dem vorherigen Schritt gibt der pU eine Spanne von 76 bis 198 Patientinnen und Patienten ohne MRD an.

Ansatz B: Inzidenzbestimmung mittels Registerauswertung

Die oben dargestellte Inzidenzbestimmung ergänzt der pU um eine Registerauswertung, um seiner Angabe nach den Unsicherheiten in Bezug auf die Epidemiologie der ALL zu begegnen.

Die Registerauswertung basiert auf Daten des GMALL-Registers. An der GMALL-Studiengruppe sind 151 Kliniken in Deutschland und 3 Kliniken in Österreich beteiligt [10]. Auf Grundlage einer gesonderten Anfrage bei dem Register gibt der pU die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter, Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL mit einer MRD-negativen Erkrankung für einen Zeitraum von 2014 bis 2022 an. Als MRD-negative Patientinnen und Patienten definiert er dabei jene, die zum Zeitpunkt nach der 1. Konsolidierungstherapie eine $MRD < 10^{-4}$ bzw. $< 0,01\%$ [11] aufweisen. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen zur Inzidenz innerhalb des genannten Zeitintervalls ergibt sich den Angaben des pU zufolge eine Anzahl von 50 bis 115 Patientinnen und Patienten.

Zusammenführung der beiden Ansätze (A + B)

Der pU führt die Ergebnisse der Inzidenzbestimmung mittels Register- und Literatúrauswertung zusammen und bildet daraus eine Spanne von 50 bis 198 Patientinnen und Patienten.

Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,2 % [12,13] ermittelt der pU eine Anzahl von 44 bis 175 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch ist die berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der nachfolgend dargestellten Aspekte insgesamt unsicher.

Unter alleiniger Berücksichtigung des Wortlauts des neu zugelassenen Anwendungsgebiets der Fachinformation [1] wären die Patientenzahlen insgesamt unterschätzt (siehe Absatz in der Bewertung zu Ansatz B). Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Ansatz A, Schritte 2 und 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL sowie Ph-negativer B-Vorläufer-ALL

Bei den vom pU herangezogenen Referenzen der DGHO und der NCCN handelt es sich um Sekundärliteratur [3,4]. Die vom pU entnommenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit versehen, da den Quellen nicht zu entnehmen ist, wie diese Anteilswerte im Einzelnen ermittelt worden sind.

Zu Ansatz A, Schritt 5: erwachsene Patientinnen und Patienten mit MRD-negativer Erkrankung

Blinatumomab wird gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie angewendet [1]. Abweichend davon schränkt der pU die Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in diesem Schritt auf jene ohne MRD ein, da jene mit einer MRD bereits in einem vorangegangenen Verfahren zu Blinatumomab bestimmt wurden [7]. Das damalige Anwendungsgebiet umfasst ebenfalls erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer und CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, ist jedoch zusätzlich begrenzt auf Patientinnen und Patienten in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % [1]. Vor dem Hintergrund einer Abgrenzung der beiden Anwendungsgebiete von Blinatumomab und der Vermeidung einer Doppelzählung von Patientinnen und Patienten ist das Vorgehen des pU grundsätzlich nachvollziehbar.

Allerdings sind die vom pU für die Anteilswertspanne derjenigen ohne MRD (43 % bis 65 %) zugrunde gelegten Studien der GMALL [8,9] mit Unsicherheit behaftet, da beide Studien nur als Abstract verfügbar sind und Angaben zur Methodik teilweise fehlen. Zudem beziehen sich die Anteilswerte nur auf Patientinnen und Patienten, für die Angaben zur MRD verfügbar

waren. In diesem Kontext lässt sich beiden Studien entnehmen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten früh verstarb oder ein Therapieversagen aufweist (6 % im Alter von 18 bis ≤ 55 Jahren [9] bzw. 27 % im Alter von > 55 Jahren [8]).

Zu Ansatz B: Inzidenzbestimmung mittels Registerauswertung

Die Registerauswertung auf Grundlage des GMALL-Registers [11] ist mit Unsicherheit behaftet, da unklar ist, ob die in das Register eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter, Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL mit einer MRD-negativen Erkrankung vollzählig sind.

Unter alleiniger Berücksichtigung des Wortlautes des neuen Anwendungsgebietes gemäß der Fachinformation [1] umfasst das aktuelle Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten mit einer MRD-positiven Erkrankung. Eine Eingrenzung auf ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit einer MRD-negativen Erkrankung würde vor diesem Hintergrund zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen in beiden vom pU dargestellten Ansätzen führen.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet unter Berücksichtigung der Daten der gesonderten Auswertung des ZfKD für die Inzidenz der ALL in den Jahren 2017 bis 2021 [2] (siehe Schritt 1) keine wesentlichen Veränderungen der Inzidenz der ALL in den kommenden 5 Jahren.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Blinatumomab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	44–175	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insgesamt unsicher. Unter alleiniger Berücksichtigung des neu zugelassenen Anwendungsgebiets der Fachinformation wären die Patientenzahlen insgesamt unterschätzt, da der pU die Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf jene mit MRD-negativer Erkrankung eingrenzt.
a. Angabe des pU ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRD: minimale Resterkrankung; Ph: Philadelphia-Chromosom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 F (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Gemäß Fachinformation können Patientinnen und Patienten eine Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab von bis zu 4 Zyklen erhalten [1]. Ein Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Intervall [1]. Der pU setzt eine Spanne von 1 bis 4 Zyklen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt für Blinatumomab eine Dosierung von 28 µg/Tag korrekt gemäß Fachinformation an [1]. Diese Dosierung ist empfohlen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg [1]. Das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen gemäß Mikrozensus 2021 des Statistischen Bundesamtes beträgt 77,7 kg [14].

Der pU ermittelt für 1 bis 4 Zyklen einen Verbrauch von 28 bis 112 Durchstechflaschen mit je 38,5 µg Blinatumomab. Dies ist anhand der Angaben in der Tabelle der Fachinformation zur Anzahl an benötigten Durchstechflaschen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg nachvollziehbar [1].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Blinatumomab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2024 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch die Bereitstellung einer Infusionspumpe anfallen. Er berücksichtigt diese jedoch nicht, da seiner Ansicht nach eine Darstellung der Kosten für die Infusionspumpe aufgrund nicht öffentlich zugänglicher Kauf- und Leasingverträge nicht möglich sei.

Es fallen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht bei den Jahrestherapiekosten berücksichtigt. Aufgrund dynamischer Verhandlungen und einer Vielzahl von größtenteils nicht öffentlich zugänglicher Abrechnungsmodalitäten sei eine Kostenberechnung mit hohen Unsicherheiten behaftet.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet Jahrestherapiekosten in Höhe von 69 000,12 € bis 276 000,48 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angaben enthalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel.

Die Kosten für mögliche zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe bezieht der pU in die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht ein.

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Blinatumomab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	69 000,12– 276 000,48	k. A.	k. A.	69 000,12– 276 000,48	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für mögliche zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe sind von den Jahrestherapiekosten nicht umfasst.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; Ph: Philadelphia-Chromosom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU nimmt an, dass ein Großteil der Zielpopulation eine Therapie mit Blinatumomab erhält. Aufgrund der geringen Patientenzahlen und der damit verbundenen hohen Unsicherheit seien jedoch keine quantitativen Angaben möglich.

In der Fachinformation wird im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein stationärer Aufenthalt für die ersten 3 Tage des 1. Zyklus und die ersten 2 Tage des 2. Zyklus empfohlen [1]. Alle weitere Behandlungstage erfolgen laut pU in der Regel ambulant.

3.3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 F, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 F (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der Kommentar zu den Angaben des pU entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Amgen. Fachinformation BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. ALL - Anzahl der Neuerkrankungen von 2017 bis 2021. Data on file 2024.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Mai 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3.2024. 2024. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
5. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. Ann Oncol 2024; 35(1): 15-28. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112>.
6. Raponi S, De Propriis MS, Intoppa S et al. 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 2011; 52(6): 1098-1107. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.559668>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (akute lymphatische Leukämie: Erwachsene mit minimaler Resterkrankung) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/g19-08_blinatumomab_all-erwachsene-mit-minimaler-resterkrankung_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Gökbüget N. 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. 2022. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158934>.
9. Gökbüget N, Stelljes M, Viardot A et al. 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 2021; 138(Supplement 1): 362-362. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146306>.

10. German Multicenter Study Group for Adult. GMALL - Multizentrische Studiengruppe für die akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://www.uct-frankfurt.de/gmall.html>.
11. German Multicenter Study Group for Adult. Therapieergebnisse bei der ALL des Erwachsenen nach MRD-Ansprechen und Darstellung der Häufigkeiten im GMALL-Register. Data on file 2024.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2023 [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. 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>.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - November 2024. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_November_2024.pdf.
14. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.