



IQWiG-Berichte – Nr. 1091

**Blinatumomab
(Philadelphia-Chromosom-
positive akute lymphatische
Leukämie) –**

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

Dossierbewertung

Auftrag: G21-04
Version: 1.0
Stand: 28.04.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Blinatumomab (Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.01.2021

Interne Auftragsnummer

G21-04

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Judith Kratel
- Sarah Mostardt
- Dominik Schierbaum

Schlagwörter: Blinatumomab, Vorläufer-B-Lymphoblastische Leukämie, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	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 D, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
5 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CD	Cluster of Differentiation
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 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
Ph	Philadelphia-Chromosom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Blinatumomab ist ein Arzneimittel zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL). 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.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

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.

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

1.2 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

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens 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 D, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung ALL nachvollziehbar und plausibel dar. Gemäß Fachinformation [2] wird Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom(Ph)-positiver, Cluster-of-Differentiation(CD)19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL mit fehlgeschlagener Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) und ohne alternative Behandlungsoptionen. Dies entspricht der Beschreibung des pU in Abschnitt 3.2.4 des Dossiers.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland	-	502–534
2	mit B-Vorläufer-ALL	70–72	351–384
3	mit Ph-positiver B-Vorläufer-ALL	30–50	105–192
4	mit Ph-positiver und CD19-positiver B-Vorläufer-ALL	95–100	100–192
5	die im Falle eines 1. Rezidivs nach Erstlinientherapie mit einem TKI eine weitere TKI-Behandlung erhalten	25	25–48
6	die im Falle eines 2. Rezidivs nach 2 TKI-Behandlungen für eine Behandlung mit Blinatumomab infrage kommen (Zielpopulation)	25	6–12
7	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,7	5–11

ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph: Philadelphia-Chromosom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland

Auf Grundlage einer gesonderten Auswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) weist der pU die Inzidenz der ALL bei Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren gemäß Diagnosecode C91.0 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) in Deutschland für die Jahre 2012 bis

2016 aus. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen zur Inzidenz innerhalb des genannten Zeitintervalls ergibt sich den Angaben des pU zufolge eine Anzahl von 502 bis 534 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland.

Der pU weist in Abschnitt 3.2.3 des Moduls darauf hin, dass er davon ausgeht, dass die Prävalenz der Erkrankung der Inzidenz entspricht, da der Therapieversuch mit Blinatumomab gemäß Fachinformation und Leitlinie im 1. Jahr erfolgt. Demnach biete die Inzidenz eine validere Basis, da die Verwendung der Prävalenz eine Überschätzung der Patientenzahlen bedeuten würde.

2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL

Der pU weist darauf hin, dass gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) aus dem Jahr 2020 [3] sowie einer Veröffentlichung des Kompetenznetzes Leukämien [4] 70 % bis 72 % aller ALL-Erkrankungen dem B-Vorläufer-Subtyp zuzuordnen sind. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ermittelt der pU eine Spanne von 351 bis 384 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer B-Vorläufer-ALL.

3) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver B-Vorläufer-ALL

Für die Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit einer Ph-positiven Erkrankung innerhalb der Patientengruppe mit B-Vorläufer-ALL in Höhe von 30 % bis 50 % verweist der pU ebenfalls auf eine Schätzung der Leitlinie der DGHO [3]. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ermittelt der pU eine Spanne von 105 bis 192 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver B-Vorläufer-ALL.

4) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver und CD19-positiver B-Vorläufer-ALL

Der pU zieht zur Ermittlung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver sowie CD19-positiver B-Vorläufer-ALL 2 Publikationen heran. Aus der Übersichtsarbeit von Hoelzer et al. [5] entnimmt er eine Spanne von 95 % bis 100 %. Nach Angaben von Hoelzer et al. basiert die darin angegebene Untergrenze von 95 % auf Daten der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL). Die ausgewiesene Obergrenze von 100 % ist der Fallanalyse von Raponi et al. [6], in der 552 Fälle mit ALL zwischen 2001 und 2009 an einem hämatologischen Zentrum in Italien untersucht wurden, entnommen. Alle 451 untersuchten Fälle mit ALL der B-Zelllinie 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 100 bis 192 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten aus Schritt 4, die im Falle eines 1. Rezidivs nach Erstlinientherapie mit einem TKI eine weitere TKI-Behandlung erhalten

Zu Ermittlung der Patientinnen und Patienten für diesen Schritt zieht der pU eine Studie von Abou Dalle et al. [7] heran, in der 233 zuvor unbehandelte Erwachsene mit Ph-positiver ALL aus den USA zwischen 2001 und 2018 mit einer Chemotherapie mit hyperfraktioniertem Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason in Kombination in verschiedenen Zeiträumen mit einem TKI (Imatinib, Dasatinib oder Ponatinib) behandelt wurden. Demnach erlitten 57 der 233 beobachteten Patientinnen und Patienten (circa 25 %) nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv nach einer 1. kompletten Remission. Der pU wendet diesen Anteil auf die in Schritt 4 ermittelte Patientenzahl an und errechnet so eine Spanne von 25 bis 48 Patientinnen und Patienten für diesen Teilschritt.

Schritt 6) Patientinnen und Patienten aus Schritt 5, die im Falle eines 2. Rezidivs nach 2 TKI-Behandlungen für eine Behandlung mit Blinatumomab infrage kommen (Zielpopulation)

Der pU gibt an, dass er aus Ermangelung an weiterführender Literatur näherungsweise davon ausgeht, dass im Falle eines 2. oder weiteren Rezidivs für etwa 25 % der Patientinnen und Patienten nach 2 vorangegangenen TKI-Behandlungen eine Therapie mit Blinatumomab infrage kommt. Der pU setzt folglich den Anteil von 25 % auf die in Schritt 5 ermittelte Patientenzahl an und errechnet so eine Spanne von 6 bis 12 Patientinnen und Patienten.

Für die in diesem Schritt ermittelte Patientengruppe kommt gemäß pU nach nun 2 fehlgeschlagenen Behandlungen mit einem TKI als Zielpopulation eine Therapie mit Blinatumomab infrage.

Schritt 7) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Auf Basis eines GKV-Anteils von 87,7 % [8,9] ermittelt der pU eine Spanne von 5 bis 11 Patientinnen und Patienten für die Zielpopulation in der GKV.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der eingeschränkten Datenlage sowie methodischer Mängel mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2) und 3) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL und Ph-positiver B-Vorläufer-ALL

Bei den vom pU herangezogenen Referenzen der DGHO und des Kompetenznetzes Leukämien 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 Schritt 5) Patientinnen und Patienten aus Schritt 4, die im Falle eines 1. Rezidivs nach Erstlinientherapie mit einem TKI eine weitere TKI-Behandlung erhalten

Die Eignung des vom pU aus der Studie von Abou Dalle et al. [7] entnommenen Anteilswertes von 25 % ist für diesen Schritt fraglich. Dieser bezieht sich auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv nach einer 1. kompletten Remission erlitten. Der Quelle ist zu entnehmen, dass lediglich circa 18 % (= 43/233) der Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver ALL nach einem Rezidiv nach Erstlinientherapie tatsächlich auch eine weitere TKI-Behandlung erhielten. Zudem ist zu beachten, dass die Studie Patientinnen und Patienten mit primär refraktärer Erkrankung nicht einbezieht.

Zu Schritt 6) Patientinnen und Patienten aus Schritt 5, die im Falle eines 2. Rezidivs nach 2 TKI-Behandlungen für eine Behandlung mit Blinatumomab infrage kommen (Zielpopulation)

Das erneute Ansetzen des Anteils von 25 % in diesem Schritt ist mit Unsicherheit behaftet, da – wie der pU selbst anmerkt – dieser Anteil nicht mit einer Quelle belegt werden kann.

Außerdem ist zu beachten, dass laut Fachinformation von Blinatumomab [2] Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine alternativen Behandlungsoptionen haben sollten. Eine entsprechende, explizite Eingrenzung bei der Ermittlung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation nimmt der pU nicht vor. Wie der pU in Abschnitt 3.2.1 des Moduls selbst anführt sowie gemäß der US-amerikanischen [10] und der DGHO-Leitlinie [3] zur Behandlung der ALL stehen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Ph-positiver B-Zell-ALL, die alle verfügbaren TKI-basierten Therapieoptionen ausgeschöpft haben, neben Blinatumomab weitere Behandlungsalternativen zur Verfügung. Beispielsweise ist neben der Fortsetzung der Standardtherapie mit einem weiteren TKI abhängig von Alter und Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation möglich. Mit Tisagenlecleucel ist zudem eine weitere Therapie für Betroffene ≤ 25 Jahre mit B-Zell-ALL u. a. nach dem 2. oder späteren Rezidiv zugelassen [11].

Gesamtbewertung

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der eingeschränkten Datenlage sowie methodischer Mängel mit Unsicherheit behaftet. Dies ist auf die eingeschränkt aussagefähige Datenlage zur Anteilsgewinnung der ALL-Subtypen (Schritte 2 und 3), die fragliche Eignung des für Schritt 5 verwendeten Anteils aus der Studie von Abou Dalle et al. [7], die Verwendung eines nicht mit einer Quelle belegten Anteils in Schritt 6 sowie die unberücksichtigten Behandlungsalternativen zurückzuführen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass sich gemäß der Publikation von Kraywinkel et al. [12] für die ALL in Deutschland im zeitlichen Verlauf seit 2003 keine wesentlichen Veränderungen in den

altersstandardisierten Inzidenzraten zeigten. Zudem verweist der pU auf die Auswertung der Fallzahlen des ZfKD zur ALL zwischen den Jahren 2012 und 2016 (siehe Schritt 1), aus denen sich seiner Angabe nach eine mittlere jährliche Inzidenz bei Betroffenen mit ALL ≥ 18 Jahre von 518 Fällen herleiten lässt. Er beschreibt eine sehr geringe Schwankungsbreite von weniger als 8 % und sieht keine Richtungstendenz vorliegen.

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

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

Der pU gibt zusätzlich zu den Kosten der Therapie, die sich seiner Angabe nach auf Basis der Fachinformation von Blinatumomab [2] ermitteln lassen, Jahrestherapiekosten an, die er als erwartete Versorgungsrealität aus Angaben der Zulassungsstudie 20120216 (ALCANTARA) ermittelt. In der nachfolgenden Bewertung werden ausschließlich jene Angaben des pU berücksichtigt, die er auf Basis der Fachinformation darstellt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Gemäß Fachinformation können Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit 2 Zyklen à 28 Tagen einer intravenösen Dauerinfusion mit Blinatumomab erhalten. Die Behandlungszyklen werden dabei durch ein 14-tägiges behandlungsfreies Intervall unterbrochen. Patientinnen und Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten.[2]

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten setzt der pU somit eine Spanne von 2 Zyklen in der Untergrenze und bis 5 Zyklen in der Obergrenze an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt korrekt gemäß Fachinformation [2] an, dass Blinatumomab im 1. Behandlungszyklus für die Behandlungstage 1 bis 7 mit einer Dosierung von 9 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ und für die Behandlungstage 8 bis 28 des 1. Behandlungszyklus sowie für alle weiteren Behandlungstage der nachfolgenden Behandlungszyklen in einer Dosierung von 28 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ angewendet wird. Diese Dosierung ist gemäß Fachinformation empfohlen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg, das das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen gemäß Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes [13] mit 77,0 kg umfasst.

Der pU ermittelt für den 1. Behandlungszyklus einen Verbrauch von 24 Durchstechflaschen. Diesem legt er einen Verbrauch von 3 Durchstechflaschen für die Behandlungstage 1 bis 7 zugrunde. Für alle weiteren Behandlungszyklen ermittelt der pU je einen Verbrauch von 28 Durchstechflaschen. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation [2].

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 01.01.2021 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 sowie stark differierender Beträge nicht möglich sei.

Weitere zusätzliche Kosten können laut Fachinformation von Blinatumomab [2] für eine Prämedikation mit Dexamethason anfallen. Diese schließt der pU jedoch nicht in die Berechnungen mit ein, da diese laut pU unabhängig von der Therapie mit Blinatumomab für alle Patientinnen und Patienten mit ALL anfallen.

Es fallen gemäß Fachinformation [2] Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt. Er begründet dies damit, dass aufgrund dynamischer Verhandlungen und einer Vielzahl von größtenteils nicht öffentlich zugänglicher Abrechnungsmodalitäten der Zuschlag nicht repräsentativ sei.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 129 382,76 € bis 338 385,68 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angaben enthalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nimmt an, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation eine Therapie mit Blinatumomab erhält. Aufgrund der geringen Patientenzahlen und der hohen Unsicherheiten seien mögliche Annahmen zum Versorgungsanteil laut pU jedoch nicht präzise zu treffen.

Der pU weist zudem auf die in der Fachinformation genannten Einschränkungen der Anwendungsmöglichkeiten von Blinatumomab aufgrund von Kontraindikationen bei Patientinnen und Patienten mit Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder sonstiger Bestandteile des Arzneimittels hin.

Der pU verweist zudem darauf, dass in der Fachinformation für Patientinnen und Patienten der Zielpopulation im 1. Behandlungszyklus für mindestens die ersten 9 und im 2. Zyklus für die

ersten 2 Behandlungstage ein stationärer Aufenthalt empfohlen wird [2]. Die weitergehende Versorgung könne laut pU, in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten, ambulant fortgeführt werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Blinatumomab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph-positiver, CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL mit fehlgeschlagener Behandlung mit mindestens 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoptionen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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 mit Ph-positiver, CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL mit fehlgeschlagener Behandlung mit mindestens 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoptionen	5–11	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der eingeschränkten Datenlage sowie methodischer Mängel mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere auf die fragliche Eignung des für Schritt 5 verwendeten Anteils aus der Studie von Abou Dalle et al. [7], die Verwendung eines nicht mit einer Quelle belegten Anteils in Schritt 6 sowie die unberücksichtigten Behandlungsalternativen zurückzuführen.
a. Angabe des pU ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph: Philadelphia-Chromosom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel 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	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph-positiver, CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL mit fehlgeschlagener Behandlung mit mindestens 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoptionen	129 382,76– 338 385,68	0	0	129 382,76– 338 385,68	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt.
<p>a. Angaben des pU ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph: Philadelphia-Chromosom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Amgen. Fachinformation BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie [online]. 2020. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.
4. Kompetenznetz Leukämie. Akute lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 2017. URL: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>.
5. Hoelzer D. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 243-249. <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.243>.
6. Raponi S, Proprius 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://dx.doi.org/10.3109/10428194.2011.559668>.
7. Abou Dalle I, Kantarjian HM, Short NJ et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol 2019; 94(12): 1388-1395. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.25648>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
9. Statistisches Bundesamt. Ab 2011: Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2020. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>.
10. National Comprehensive Cancer Network. Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. 2020. URL: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
11. Novartis Pharma. Fachinformation - Kymriah 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. Der Onkologe 2017; 23(7): 499-503. <https://dx.doi.org/10.1007/s00761-017-0249-z>.

13. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.