

IQWiG-Berichte – Nr. 764

**Blinatumomab
(akute lymphatische
Leukämie: pädiatrische
Patientinnen und Patienten) –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G19-07
Version: 1.0
Stand: 10.05.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Blinatumomab (akute lymphatische Leukämie: pädiatrische Patientinnen und Patienten) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.02.2019

Interne Auftragsnummer:

G19-07

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:

- Judith Gibbert
- Christiane Balg
- Astrid Seidl

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

Keywords: Blinatumomab, Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Child, 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 B, 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 B, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	10
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	12
5 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
Ph	Philadelphia-Chromosom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Blinatumomab ist ein Arzneimittel u. a. zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom(Ph)-negativer, Cluster of Differentiation(CD19)-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloHSZT) rezidiert ist. 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.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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.

1.2 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 B, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung ALL stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Blinatumomab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation leitet der pU in 6 Rechenschritten ab. Dabei berechnet er jeweils den höchsten und den niedrigsten Anteilswert im Rahmen einer Spanne.

1) Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit ALL: 1 Jahr oder älter

Auf Grundlage einer gesonderten Auswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) weist der pU die Inzidenz der ALL (Diagnosecode C91.0 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) von pädiatrischen Patientinnen und Patienten zwischen 0 und 17 Jahren für die Jahre 2010 bis 2014 in Deutschland aus [3]. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen zur Inzidenz in dem genannten Zeitabschnitt bildet der pU eine Spanne und weist 457 bis 499 Patientinnen und Patienten aus.

Zur Eingrenzung der Patientenpopulation auf Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter zieht der pU eine Auswertung des Deutschen Kinderkrebsregisters aus den Jahren 2009 bis 2015 heran [4]. Er entnimmt einen Anteil von 2,3 % der 0- bis unter 1-Jährigen und zieht diesen von der ermittelten minimalen und maximalen Inzidenz ab. Insgesamt bestimmt der pU hieraus eine Anzahl von 446 bis 487 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit ALL im Alter von 1 Jahr oder älter.

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

Für die Bestimmung des Anteils der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL zieht der pU zunächst 5 Übersichtsarbeiten heran [5-9] und ermittelt daraus eine Spanne von 80 % bis 88 % der B-Zell-ALL an allen Kindern mit ALL. Im Anschluss bestimmt er anhand von 2 Übersichtsarbeiten [5,10] den Anteil der B-Vorläufer-ALL gemessen an der Patientengruppe mit B-Zell-ALL (97 % bis 98 %). Der pU überträgt beide Anteilswerte auf die

Patientengruppe mit ALL im Alter von 1 Jahr oder älter aus Schritt 1) und erhält eine Anzahl von 346 bis 420 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL.

3) Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Vorläufer-ALL

Für den Anteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer Ph-negativen Erkrankung (95 % bis 98 %) verweist der pU auf 5 Übersichtsarbeiten [7,8,11-13]. Er bestimmt eine Anzahl von 329 bis 412 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Vorläufer-ALL.

4) Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL

Der pU gibt unter Angabe einer Übersichtsarbeit von Hoelzer et al. aus dem Jahr 2011 [14] und einer Fallanalyse von Raponi et al. aus dem Jahr 2011 [15] an, dass 95 % bis 100 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-ALL eine CD19-Expression aufweisen. Auf dieser Basis berechnet er 312 bis 412 Kinder mit Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL.

5) Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung oder einem Rezidiv nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien oder einem Rezidiv nach vorangegangener alloHSZT

Zur Eingrenzung auf die Zielpopulation beschreibt der pU für diesen Rechenschritt 3 Patientengruppen:

a) Anteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung

Der pU verwendet eine 1 Übersichtsarbeit [16], 1 retrospektive Datenanalyse aus dem Jahr 2012 [17] und 1 Publikation, die sich auf diese retrospektive Datenanalyse bezieht [18]. Er entnimmt diesen Publikationen eine Spanne von 2 % bis 5 % der Patientengruppe mit refraktärer Erkrankung nach einer Induktionstherapie. Somit wird eine Anzahl von 7 bis 21 pädiatrischen Patientinnen und Patienten berechnet, die laut pU an einer refraktären Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL erkranken.

b) Anteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien

Der pU bestimmt den Anteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem 1. Rezidiv (15 % bis 20 %) und davon weitere 60 % bis 75 %, die ein 2. Rezidiv aufweisen. Für die Anteilswerte dieser Patientengruppe verweist er auf 6 Referenzen aus den Jahren 2012 bis 2016 [6,16,19-22]. Auf dieser Basis ermittelt er eine Anzahl von 28 bis 62 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL und einem 2. Rezidiv.

- c) Anteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach vorangegangener alloHSZT

Der pU gibt an, dass pädiatrische Patientinnen und Patienten nach einer alloHSZT in der Herleitung nicht zusätzlich berücksichtigt werden, da diese Patientengruppe laut pU bereits in den Anteilswerten der Patientengruppe b) (1. bzw. 2. Rezidiv) enthalten sind.

Insgesamt ermittelt der pU auf der Grundlage der 3 Patientengruppen eine Anzahl von jährlich 35 bis 83 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung oder einem Rezidiv nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien oder einem Rezidiv nach vorangegangener alloHSZT.

6) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 94,81 % aus dem Jahr 2017 für Kinder von 0 bis 17 Jahre [23,24] berechnet der pU eine Anzahl von 34 bis 79 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar. Die eingeschränkte Datenlage sowie folgende methodische Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

Zu Schritt 1) Für die alleinige Verwendung der Inzidenz als Ausgangsbasis einer bereits vorbehandelten Patientengruppe ist darauf hinzuweisen, dass diese in der vorliegenden Herleitung nur Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach der 2. Therapielinie umfasst. Auch im weiteren Verlauf der Herleitung werden weitere mögliche Therapiephasen (Rezidiv nach Therapielinie 3 usw.) nicht berücksichtigt (siehe Bewertung des Vorgehens des pU zu Schritt 5b).

Zu Schritt 2, 3 und 5) Bei den vom pU herangezogenen Referenzen handelt es sich u. a. um Sekundärliteratur. Die auf dieser Basis vom pU ermittelten Spannen sind mit Unsicherheit versehen, da der Sekundärliteratur teilweise nicht zu entnehmen ist, wie diese Anteilswerte ermittelt wurden.

Zu Schritt 4 und 5) Die ausgewiesenen Anteilswerte basieren auf Publikationen, denen unterschiedliche Studienpopulationen zugrunde liegen und deren Einschlusskriterien teils enger und teils weiter gefasst sind, als es für den jeweiligen vorherigen Rechenschritt notwendig wäre. Damit ist die Übertragung in manchen Fällen mit Unsicherheit versehen.

Zu Schritt 5a) Die Schätzungen zum Anteil refraktärer bzw. rezidivierender Erkrankung weisen in den genannten Quellen unterschiedlich lange Beobachtungsintervalle und Evaluationszeitpunkte auf. Zudem beziehen sich diese möglicherweise auch auf pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem primären Ansprechen auf die Therapie und damit nur auf ein Teilkollektiv der Zielpopulation. Der pU nimmt für den Anteil der pädiatrischen

Patientinnen und Patienten mit refraktärer B-Vorläufer-ALL teilweise an, dass alle Patientinnen und Patienten ohne vollständige Remission nach Erstlinientherapie im Umkehrschluss unter einer refraktären B-Vorläufer-ALL leiden [16,18]. Die vom pU ausgewiesene Spanne für diesen Anteilswert ist unsicher, da die Kriterien für das Vorliegen einer vollständigen Remission bzw. einer behandlungsrefraktären Erkrankung in den herangezogenen Referenzen teilweise unterschiedlich definiert werden [16-18] und zudem die verstorbenen Fälle bei dieser Vorgehensweise unberücksichtigt bleiben.

Zu Schritt 5b) Für die Berechnung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien setzt der pU ausschließlich die Patientengruppe mit einem 2. Rezidiv an. Im aktuellen Betrachtungsjahr könnte die Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten ggf. höher sein, wenn es eine Patientengruppe mit weiteren vorangegangenen Therapielinien gibt, die für die Behandlung infrage kommt.

Zu Schritt 6) Der pU ermittelt den GKV-Anteil auf Basis mitversicherter Kinder nach § 10 Abs. 2 und 4 SGB V [23] gemessen an der Bevölkerung in Deutschland von 0 bis 17 Jahren [24]. Es bleibt unklar, ob sich unter der zugrunde liegenden Anzahl der mitversicherten Kinder nach § 10 Abs. 2 und 4 SGB V auch Kinder befinden, die 18 Jahre oder älter sind und ob aus diesem Grund eine Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation folgt.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis der im Dossier herangezogenen Literatur und Datenquellen unsicher. Dies ist insbesondere auf die eingeschränkte Datenlage sowie gegenläufige Abweichungen in den einzelnen Rechenschritten zurückzuführen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass sich von 2003 bis 2013 im zeitlichen Verlauf keine wesentlichen Änderungen in den altersstandardisierten Inzidenzraten für die ALL in Deutschland zeigen und verweist auf eine Publikation von Kraywinkel et al. aus dem Jahr 2017 [25]. Für die Jahre 2020 bis 2024 macht er keine konkreten Angaben.

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

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

In der nachfolgenden Bewertung werden ausschließlich die vom pU angegebenen Kosten berücksichtigt, die sich aus der Fachinformation ergeben [2].

3.2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation können Patientinnen und Patienten 2 Behandlungszyklen erhalten. Des Weiteren können Patientinnen und Patienten, die eine vollständige Remission nach 2 Zyklen erreichen, auf Grundlage einer Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen als

Konsolidierungstherapie erhalten. Ein Zyklus umfasst jeweils eine intravenöse Dauerinfusion über 28 Tage gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Intervall [2].

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten setzt der pU zur Bestimmung der Untergrenze eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen und zur Bestimmung der Obergrenze 5 Zyklen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation wird Blinatumomab für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 45 kg als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von jeweils 5 µg/m²/Tag (Tage 1 bis 7 im 1. Zyklus) bzw. 15 µg/m²/Tag (alle weiteren Behandlungstage) angewendet [2]. Der Verbrauch richtet sich für diese Patientengruppe nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU gibt an, die KOF anhand der Dubois-Formel sowie auf Basis der altersspezifischen Körpergröße und des altersspezifischen Körpergewichts gemäß Mikrozensus 2013 [26] zu berechnen. Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 45 kg soll eine Festdosis von 9 µg/Tag (Tage 1 bis 7 im 1. Zyklus) bzw. 28 µg/Tag (alle weiteren Behandlungstage) Blinatumomab verabreicht werden.

Der pU ermittelt für jedes Lebensjahr die entsprechende Anzahl an Durchstechflaschen gemäß Fachinformation. So bestimmt er für 1- bis 7-Jährige unter Berücksichtigung, dass die zubereitete Lösung von Blinatumomab bis zu 96 Stunden infundiert werden kann und die Restmengen verworfen werden, einen Verbrauch von 27 Durchstechflaschen für 2 Zyklen sowie von 69 Durchstechflaschen für 5 Zyklen. Für die Altersgruppe der 8- bis 11-Jährigen ergeben sich demnach laut pU 39 bis 102 Durchstechflaschen und für die Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen, die eine Festdosis erhält, berechnet er 52 bis 136 Durchstechflaschen.

Für die vom pU festgelegte Spanne von 2 bis 5 Behandlungszyklen bildet er anschließend eine nach Altersgruppe gewichtete Anzahl an Durchstechflaschen. Dazu zieht er die Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters aus dem Jahr 2016 [4] heran und leitet daraus die relative Häufigkeit der Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit des Lebensalters ab. Für einen gewichteten altersspezifischen Verbrauch berechnet der pU für 2 Behandlungszyklen aufgerundet 34 Durchstechflaschen und für 5 Behandlungszyklen aufgerundet 88 Durchstechflaschen.

Setzt man für die Bildung einer Spanne als Untergrenze den geringsten Verbrauch (2 Zyklen für 1- bis 7-Jährige: 27 Durchstechflaschen) an sowie als Obergrenze den höchsten Verbrauch (5 Zyklen mit der Festdosis ab einem Körpergewicht von 45 kg: 136 Durchstechflaschen), können sowohl höhere als auch niedrigere Arzneimittelkosten pro Jahr entstehen, als vom pU ausgewiesen.

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 01.12.2018 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 Verträge nicht möglich sei.

Weitere zusätzliche Kosten können laut Fachinformation für eine Prämedikation mit Dexamethason und mit Antipyretika anfallen. Zudem wird gemäß Fachinformation eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der Therapie mit Blinatumomab empfohlen [2]. Die medikamentöse Prämedikation sowie die Chemotherapie 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.

Auch die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe werden vom pU nicht berücksichtigt. Er begründet dies damit, dass aufgrund dynamischer Verhandlungen und einer Vielzahl von größtenteils nicht öffentlichen zugänglicher Abrechnungsmodalitäten, der Zuschlag von 71 € pro applikationsfertiger Einheit nicht repräsentativ sei.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 88 959,30 € bis 230 247,60 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angaben enthalten ausschließlich die Arzneimittelkosten und basieren auf einer vom pU ermittelten gewichteten Anzahl von 34 Durchstechflaschen für 2 Zyklen bis zu 88 Durchstechflaschen für 5 Zyklen.

Setzt man für die Bildung einer Spanne als Untergrenze den geringsten Verbrauch (2 Zyklen für 1- bis 7-Jährige: 27 Durchstechflaschen) an sowie als Obergrenze den höchsten Verbrauch (5 Zyklen mit der Festdosis ab einem Körpergewicht von 45 kg: 136 Durchstechflaschen), können sowohl höhere als auch niedrigere Arzneimittelkosten pro Jahr entstehen, als vom pU ausgewiesen.

Die Kosten für mögliche zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe vernachlässigt der pU in der Darstellung zu den Jahrestherapiekosten.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

Der pU merkt an, dass ein Teil der Zielpopulation auch für eine chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie infrage kommen könnte, diese jedoch erst seit Ende August in Europa

zugelassen sei. Des Weiteren seien Therapieabbrüche unter Blinatumomab und Kontraindikationen zum Abzug zu bringen. Eine Größenordnung dieser Anteile beziffert er jedoch nicht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis der im Dossier herangezogenen Literatur mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere auf die eingeschränkte Datenlage sowie gegenläufige Abweichungen in den einzelnen Rechenschritten zurückzuführen.

Die vom pU beschriebenen Berechnungen zu den Arzneimittelkosten pro Jahr von Blinatumomab basieren auf einem altersspezifisch gewichteten Verbrauch. Setzt man für die Bildung einer Spanne als Untergrenze den geringsten Verbrauch (2 Zyklen für 1- bis 7-Jährige: 27 Durchstechflaschen) an sowie als Obergrenze den höchsten Verbrauch (5 Zyklen mit der Festdosis ab einem Körpergewicht von 45 kg: 136 Durchstechflaschen), können sowohl höhere als auch niedrigere Arzneimittelkosten pro Jahr entstehen, als vom pU ausgewiesen.

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Blinatumomab ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist.

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 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Blinatumomab	pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	34 bis 79	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis der im Dossier herangezogenen Literatur mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere auf die eingeschränkte Datenlage sowie gegenläufige Abweichungen in den einzelnen Rechenschritten zurückzuführen.
<p>a: Angabe des pU ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Blinatumomab	pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	88 959,30 bis 230 247,60	Die vom pU beschriebenen Berechnungen zu den Arzneimittelkosten pro Jahr von Blinatumomab basieren auf einem altersspezifisch gewichteten Verbrauch. Setzt man für die Bildung einer Spanne als Untergrenze den geringsten Verbrauch (2 Zyklen für 1- bis 7-Jährige: 27 Durchstechflaschen) an sowie als Obergrenze den höchsten Verbrauch (5 Zyklen mit der Festdosis ab einem Körpergewicht von 45 kg: 136 Durchstechflaschen), können sowohl höhere als auch niedrigere Arzneimittelkosten pro Jahr entstehen, als vom pU ausgewiesen. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe.
<p>a: Angabe des pU ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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/informationen/richtlinien/42/>.
2. Amgen. BLINCYTO: Fachinformation [online]. 01.2019. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. ALL: Anzahl der Neuerkrankungen von 2010 bis 2014. 2014.
4. Deutsches Kinderkrebsregister. Lymphatische Leukämien; Region: Deutschland, Zeitraum: 2009 bis 2015 [online]. 2016. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ergebnisse/auswertungen-im-detail/leukaemien/lymphatische-leukaemien/dall-u18.html>.
5. American Cancer Society. How is childhood leukemia classified? [online]. 2016. URL: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>.
6. Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A, Biondi A, Conter V. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Rev Hematol* 2015; 8(1): 57-70.
7. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62(1): 61-73.
8. National Comprehensive Cancer Network. Acute lymphoblastic leukemia: version 1.2018 [online]. 2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
9. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1535-1548.
10. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 82(2): 343-362.
11. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 2004(50): 223-261.
12. Koo HH. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Korean J Pediatr* 2011; 54(3): 106-110.
13. Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2012; 26(3): 123-135.
14. Hoelzer D. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 243-249.

15. Raponi S, Propriis MS, Intoppa S, Milani ML, Vitale A, Elia L 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.
16. Bartram CR, Schrauder A, Köhler R, Schrappe M. Akute lymphoblastische Leukämie bei Kindern. *Dtsch Arztebl* 2012; 109(40): 652-658.
17. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1371-1381.
18. Sun W, Malvar J, Sposto R, Verma A, Wilkes JJ, Dennis R et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia* 2018; 32(11): 2316-2325.
19. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Beobachtungsstudie und Biobank für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes – und Jugendalter [online]. 2012. URL: https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e68518/e5358/download122069/ALLREZ_BFM_Beobachtungsstudie_Protokoll_ger.pdf.
20. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015; 373(16): 1541-1552.
21. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120(14): 2807-2816.
22. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica* 2016; 101(1): 68-76.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 16.03.2017. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf.
24. Statistisches Bundesamt. Ab 2011: Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Methoden/Zensus_/Zensus.html.
25. Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Onkologie (Berl)* 2017; 23(7): 499-503.
26. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit [online]. 2013. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.