

IQWiG-Berichte – Nr. 765

**Blinatumomab
(akute lymphatische
Leukämie: Erwachsene mit
minimaler Resterkrankung) –**

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

Dossierbewertung

Auftrag: G19-08
Version: 1.0
Stand: 10.05.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Blinatumomab (akute lymphatische Leukämie: Erwachsene mit minimaler Resterkrankung) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.02.2019

Interne Auftragsnummer:

G19-08

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, 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 C, 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 C, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	8
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	8
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	9
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	10
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
5 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CD	Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker)
CR	Complete Remission (komplette Remission)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
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
MRD	Minimal residual Disease (minimale Resterkrankung)
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 Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom(Ph)-negativer, Cluster-of-Differentiation(CD19)-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) in 1. oder 2. kompletter Remission (CR) und einer minimalen Resterkrankung von mindestens 0,1 %. 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]).

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

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 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (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 Erwachsenen mit Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in 1. oder 2. CR mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 % [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) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL

Auf Grundlage einer gesonderten Auswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) weist der pU die Inzidenz der ALL in Deutschland (Diagnosecode C91.0 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) von Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren für die Jahre 2010 bis 2014 aus [3]. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen zur Inzidenz innerhalb des genannten Zeitintervalls bildet der pU eine Spanne und bestimmt eine Anzahl von 524 bis 552 Patientinnen und Patienten als Ausgangsbasis seiner Herleitung.

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

Für die Bestimmung des Anteils der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL zieht der pU die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) aus dem Jahr 2018 sowie eine Veröffentlichung des Kompetenznetz Leukämie aus dem Jahr 2017 heran [4,5]. Daraus entnimmt der pU einen Anteil von 70 % bis 72 % und ermittelt so eine Anzahl von 367 bis 397 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer B-Vorläufer-ALL.

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

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Ph-negativen Erkrankung (50 % bis 70 %) innerhalb der Patientengruppe mit B-Vorläufer-ALL verweist der pU ebenfalls auf eine Schätzung der Leitlinie der DGHO [4]. Er bestimmt demzufolge eine Anzahl von 183 bis 278 Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Vorläufer-ALL.

4) Erwachsene 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 [6] und einer Fallanalyse von Raponi et al. aus dem Jahr 2011 [7] an, dass 95 % bis 100 % der Patientinnen und Patienten mit B-Zell-ALL eine CD19-Expression aufweisen. Auf dieser Basis berechnet er eine Anzahl von 174 bis 278 neu erkrankten erwachsenen Patientinnen und Patienten für diesen Rechenschritt.

5) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer MRD $\geq 0,1$ %

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer MRD $\geq 0,1$ % bestimmt der pU 2 Patientengruppen:

a) Anteil der Patientinnen und Patienten mit MRD $\geq 0,1$ % in 1. CR

Zur Ableitung der Patientenpopulation mit MRD $\geq 0,1$ % in 1. CR zieht der pU 2 klinische Studien von Ribera et al. von 2014 und Holowiecki et al. von 2008 [8,9] sowie 1 Kohortenstudie der German Multicenter ALL Working Group (GMALL) von Gökbuget et al. aus dem Jahr 2012 [10] heran. Er weist darauf hin, dass es sich bei den jeweiligen Studienpopulationen um ausschließlich Ph-negative Patientinnen und Patienten handelt. Aus diesen Publikationen leitet er eine Spanne von 22 % bis 33 % der Patientinnen und Patienten mit einer MRD $\geq 0,1$ % ab. Übertragen auf die ermittelte Anzahl aus Rechenschritt 4) erhält der pU für die Patientengruppe in 1. CR 39 bis 92 Patientinnen und Patienten.

b) Anteil der Patientinnen und Patienten mit MRD $\geq 0,1$ % in 2. CR

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit MRD in 2. CR bestimmt der pU zunächst die Patientengruppe, die nach der 1. Behandlung rezidivierend oder refraktär ist. Dazu verweist er auf 2 Übersichtsarbeiten [11,12] sowie 4 klinische Studien [13-16] und gibt eine Spanne von 30 % bis 51 % an, die er auf die Anzahl aus Schritt 4) überträgt. In einem nächsten Schritt ermittelt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten in 2. CR (28,8 % bis 36,5 %) anhand weiterer Angaben aus der Literatur [17-19] und setzt diese Anteilswerte auf die vorherige ermittelte Patientengruppe an. Anschließend grenzt er diese Patientinnen und Patienten auf diejenigen ein, die in 2. CR eine MRD $\geq 0,1$ % aufweisen. Dazu verweist er ebenfalls auf weitere Angaben aus der Literatur [17,18] sowie eine Fachinformation [20] und setzt eine Spanne von 60,9 % bis 71,9 % an. Somit berechnet der pU eine Anzahl von 10 bis 38 Patientinnen und Patienten mit MRD $\geq 0,1$ % in 2. CR.

Insgesamt ermittelt der pU auf der Grundlage der beiden Patientengruppen 49 bis 130 Patientinnen und Patienten mit einer MRD $\geq 0,1$ % in 1. bzw. 2. CR.

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

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils aus dem Jahr 2017 von 87,2 % [21,22] berechnet der pU eine Anzahl von 43 bis 114 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 2 und 3) Bei den vom pU herangezogenen Referenzen der DGHO und des Kompetenznetzes Leukämien handelt es sich um Sekundärliteratur [4,5]. Die vom pU entnommenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit versehen, da den Quellen nicht zu entnehmen ist, wie diese Anteilswerte ermittelt wurden.

Zu Schritt 4 und 5) Die ausgewiesenen Anteilswerte basieren auf klinischen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten, 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. Zudem handelt es sich insbesondere in Schritt 5) überwiegend um Angaben aus klinischen Studien. Aufgrund der Selektivität der Studienpopulationen lassen sich diese nur eingeschränkt für epidemiologische Fragestellungen nutzen. Daher resultiert besonders aus diesem Herleitungsschritt Unsicherheit bezüglich der Anzahl der relevanten Patientinnen und Patienten.

Zu Schritt 5) Die Schätzungen zur Remission bzw. zum Nachweis einer MRD weisen in den genannten Quellen unterschiedlich lange Beobachtungsintervalle und Evaluationszeitpunkte auf. Zudem beziehen sich diese möglicherweise auch auf Patientinnen und Patienten mit einem primären Ansprechen auf die Therapie und damit nur auf ein Teilkollektiv der Zielpopulation. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren eine 1. oder 2. Therapielinie erhalten haben und sich demnach im aktuellen Betrachtungsjahr ebenfalls mit MRD $\geq 0,1$ % in 1. oder 2. CR befinden könnten, nicht in der Herleitung des pUs enthalten sind.

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. Aufgrund der nicht berücksichtigten Patientengruppe, die in den Vorjahren eine 1. oder 2. Therapielinie erhalten haben und sich im aktuellen Betrachtungsjahr ebenfalls mit MRD $\geq 0,1$ % in 1. oder 2. CR befinden, ist die vom pU ermittelte Anzahl im aktuellen Betrachtungsjahr tendenziell unterschätzt.

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 [23]. Für die Jahre 2020 bis 2024 macht er keine konkreten Angaben.

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

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation können Patientinnen und Patienten 1 Zyklus einer Induktionstherapie gefolgt von bis zu 3 weiteren Zyklen einer Konsolidierungstherapie erhalten. Für beide Therapiephasen umfasst ein Zyklus jeweils 28 Tage einer intravenösen Dauerinfusion gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Intervall [2].

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten setzt der pU zur Bestimmung der Untergrenze eine Behandlungsdauer von 1 Zyklus und zur Bestimmung der Obergrenze 4 Zyklen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation wird Blinatumomab als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von jeweils 28 µg/Tag angewendet [2]. Daraus ergeben sich pro Zyklus 28 Durchstechflaschen und somit 28 bis 112 Durchstechflaschen für 1 beziehungsweise 4 Zyklen.

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen 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 01.12.2018 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 Beträge 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 öffentlich 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 73 260,60 € bis 293 042,40 € 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 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 mögliche Annahmen zum Versorgungsanteil laut pU jedoch nicht präzise zu treffen.

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. Aufgrund der nicht berücksichtigten Patientengruppe, die im Vorjahr eine 1. oder 2. Therapielinie erhalten haben und sich demnach im aktuellen Betrachtungsjahr ebenfalls mit MRD $\geq 0,1\%$ in 1. oder 2. CR befinden könnten, ist die vom pU ermittelte Anzahl für das aktuelle Betrachtungsjahr jedoch tendenziell unterschätzt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Blinatumomab sind plausibel. 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: Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in 1. oder 2. CR mit einer MRD von mindestens 0,1 %.

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	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie in 1. oder 2. kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 %	43 bis 114	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. Aufgrund der nicht berücksichtigten Patientengruppe, die im Vorjahr eine 1. oder 2. Therapielinie erhalten haben und sich demnach im aktuellen Betrachtungsjahr ebenfalls mit MRD $\geq 0,1$ % in 1. oder 2. CR befinden könnten, ist die vom pU ermittelte Anzahl jedoch für das aktuelle Betrachtungsjahr tendenziell unterschätzt.

a: Angabe des pU

CD: Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRD: minimale Resterkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie in 1. oder 2. kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung von mindestens 0,1 %	73 260,60 bis 293 042,40	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Blinatumomab sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe.
<p>a: Angabe des pU. Die Angaben enthalten die Arzneimittelkosten. 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]. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. ALL: Anzahl der Neuerkrankungen von 2010 bis 2014. 2014.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Akute Lymphatische Leukämie (ALL): Leitlinie [online]. 02.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>.
5. Kompetenznetz Leukämie. Akute lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 23.01.2017. URL: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all>.
6. Hoelzer D. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2011; 1(1): 243-249.
7. 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.
8. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Montesinos P, Sarrà J, González-Campos J et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(15): 1595-1604.
9. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Jagoda K, Stella-Holowiecka B, Piatkowska-Jakubas B et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia: the Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol* 2008; 142(2): 227-237.
10. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012; 120(9): 1868-1876.
11. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 532-543.
12. Gökbüget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46(1): 64-75.

13. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107(3): 1116-1123.
14. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109(3): 944-950.
15. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 123(6): 843-850.
16. Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 2007; 109(3): 910-915.
17. Dombret H, Thomas X, Chevallier P, Nivot E, Reitan J, Barber B et al. Healthcare burden and reimbursement of hospitalization during chemotherapy for adults with Ph-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in France: a retrospective chart review. *J Med Econ* 2016; 19(11): 1034-1039.
18. Dombret H, Topp MS, Schuh AC, Wei A, Martinelli G, Durrant S et al. Blinatumomab vs SOC chemotherapy in first salvage compared with second or greater salvage in a phase 3 study: abstract S478 and oral presentation. 2017.
19. Kantarjian H, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 740-753.
20. Pfizer. Besponsa 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 10.2018. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpharma/besponsa1mgpulver.pdf>.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 2018. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf.
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 2018. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
23. Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Onkologe (Berl)* 2017; 23(7): 499-503.