



IQWiG-Berichte – Nr. 1225

**Blinatumomab
(ALL mit Hochrisiko-
Erstrezidiv:
Kinder ≥ 1 bis < 18 Jahren) –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G21-23
Version: 1.0
Stand: 27.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Blinatumomab (ALL mit Hochrisiko-Erstrezidiv: Kinder ≥ 1 bis < 18 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.07.2021

Interne Auftragsnummer

G21-23

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

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik, FAU Erlangen-Nürnberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Weigel
- Christiane Balg
- Mandy Kromp
- Anja Schwalm

Schlagwörter

Blinatumomab, Vorläufer-lymphoblastisches Lymphom, Kind, Adolescent, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Blinatumomab, Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Child, Adolescent, 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 E, 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 E, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CD	Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker)
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
Ph	Philadelphia-Chromosom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Blinatumomab (Blincyto) ist ein Arzneimittel u. a. zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom(ph)-negativen, Cluster-of-Differentiation(CD19)-positiven B-Vorläufer-akuter-lymphatischen-Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie. 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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 E, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 E (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 Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über 2 Ansätze (im Folgenden als Ansatz A und B bezeichnet), die er am Ende zu einer Spanne zusammenführt. Im Ansatz A präsentiert der pU eine Registerauswertung. Um einer potenziellen Unterschätzung zu begegnen, wählt der pU ergänzend eine Herleitung mittels Literaturangaben (Ansatz B besteht aus 6 Schritten). Beide Ansätze werden im Folgenden beschrieben und in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

Der pU weist darauf hin, dass er aufgrund der hohen Mortalitätsraten und des schnellen Krankheitsverlaufs in der Zielpopulation davon ausgeht, dass die Prävalenz der Inzidenz entspricht.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
A	Inzidenzbestimmung mittels Registereauswertung		
	Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Alter ≥ 1 bis < 18 Jahren ^a		8–14
B	Inzidenzbestimmung mittels Literaturangaben		
1	pädiatrische Patientinnen und Patienten mit ALL ^a		457–508
2	Alterseingrenzung: ≥ 1 bis < 18 Jahren	97,7	446–496
3	B-Vorläufer-ALL	80–85	357–422
4	Ph-negative, CD19-positiv B-Vorläufer-ALL	95–98	339–413
5	Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL	15–20	51–83
6	Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL	17,6–41,4	9–34
A + B	Kombination von Ansatz A und B		
	Spanne aus Ober- und Untergrenze von Ansatz A und B		8–34
	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,18	7–30
a. durchschnittlich pro Kalenderjahr			
ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph: Philadelphia-Chromosom ; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Ansatz A: Inzidenzbestimmung mittels Registereauswertung

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU zunächst eine Auswertung des ALL Rezidiv (ALL-REZ BFM) Registers, deren Studienzentrale an der Charité angesiedelt ist, heran [2]. In dem Register werden seit 2012 Kinder und Jugendliche mit einem ALL-Rezidiv in Deutschland zum Zweck einer epidemiologischen Beobachtung erfasst. Basierend auf einer Sonderauswertung des Registers gibt der pU für die Jahre 2015 bis 2020 eine Spanne von 8 bis 14 Patientinnen und Patienten durchschnittlich pro Kalenderjahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Alter ≥ 1 bis < 18 Jahren an.

Ansatz B: Inzidenzbestimmung mittels Literaturangaben

Die oben dargestellte Registereauswertung ergänzt der pU um eine literaturgestützte Herleitung, um nach eigenen Angaben die Robustheit der Daten zu stützen. Die literaturgestützte Herleitung umfasst 6 Rechenschritte. Dabei berechnet er jeweils den höchsten und den niedrigsten Anteilswert im Rahmen einer Spanne.

Ansatz B, Schritt 1: Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit ALL

Als Ausgangspunkt für die Inzidenzbestimmung mittels Literatur zieht der pU eine Sonderauswertung des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) für die Jahre 2014 bis 2018 heran [3]. Für die Altersgruppe 0 bis < 18 Jahren leitet der pU aus den Daten eine Spanne von 457 bis 508 inzidenten pädiatrischen Patientinnen und Patienten pro Jahr mit ALL ab.

Ansatz B, Schritt 2: Alterseingrenzung: ≥ 1 bis < 18 Jahre

Um die Anzahl der Fälle zu bestimmen, die bereits im 1. Lebensjahr erkranken zieht der pU eine weitere Auswertung des Deutschen Kinderkrebsregisters aus den Jahren 2014 bis 2018 heran [4]. Er entnimmt der Auswertung einen Anteil von 2,3 % der ≥ 0 - bis < 1 -Jährigen und zieht diesen von der in Schritt 1 ermittelten minimalen und maximalen Inzidenz ab. Insgesamt bestimmt der pU in diesem Schritt eine Anzahl von 446 bis 496 (97,7 %) neu erkrankten pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit ALL im Alter ≥ 1 bis < 18 Jahren.

Ansatz B, Schritt 3: B-Vorläufer-ALL

Für die Bestimmung des Anteils der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL setzt der pU einen Anteil von 80 % bis 85 % aus Übersichtsarbeiten an [5,6]. Daraus ergibt sich für diesen Schritt eine Spanne von 357 bis 422 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahren.

Ansatz B, Schritt 4: Ph-negative, CD19-positive B-Vorläufer-ALL

Basierend auf verschiedenen Angaben in der Literatur (u. a. aus Übersichtsarbeiten) geht der pU davon aus, dass zwischen 2 % bis 5 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL Ph-positiv sind, also die zugrunde liegende Translokation t(9;22) aufweisen [5,7-9]. Im Umkehrschluss setzt der pU in diesem Schritt einen Anteil von 95 % bis 98 % an, die Ph-negativ sind.

Darüber hinaus nimmt der pU basierend auf Raponi et al. (2011) [10] an, dass nahezu 100 % der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eine starke CD19-Expression aufweisen und daher keine Einschränkung für dieses Kriterium notwendig ist.

Übertragen auf den vorherigen Schritt berechnet er eine Anzahl von 339 bis 413 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL.

Ansatz B, Schritt 5: Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL

Für diesen Schritt setzt der pU auf Grundlage von unterschiedlichen Publikationen Anteilswerte von 15 % bis 20% an [5,11,12]. Für diesen Herleitungsschritt ergibt sich eine Spanne von 51 bis 83 Patientinnen und Patienten pro Kalenderjahr.

Ansatz B, Schritt 6: Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL

Da das Anwendungsgebiet zusätzlich auf Kinder und Jugendliche mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv beschränkt ist, zieht der pU ergänzend Anteilswerte von 17,6 % bis 41,4 % für die Spanne der Hochrisiko-Erstrezidive aus der Literatur heran [11,13-15]. Die literaturgestützte Herleitung führt damit insgesamt zu einer Spanne von 9 bis 34 Patientinnen und Patienten.

Zusammenführung der beiden Ansätze (A + B)

Der pU führt die Ergebnisse der Inzidenzbestimmung mittels Register- und Literaturauswertung zusammen und bildet daraus eine Spanne von 8 bis 34 Patientinnen und Patienten.

GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt berechnet der pU unter Anwendung eines GKV-Anteils von 88,18 % [16] eine Spanne von 7 bis 30 pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 1 bis < 18 Jahren mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch und methodisch nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist daher auf Grundlage der von ihm in Modul 3 E hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet auf Basis der Daten der vergangenen Jahre keine Veränderungen der Inzidenz der ALL in den nächsten 5 Jahren.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation können pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL 1 Behandlungszyklus erhalten. Dieser umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage [17].

3.2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation [17] wird Blinatumomab für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 45 kg als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ empfohlen. Dabei darf eine Höchstdosis von $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ Blinatumomab nicht überschritten werden. Der Verbrauch richtet sich für diese Patientengruppe nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU gibt an, die KOF anhand der Dubois-Formel [18] sowie auf Basis der altersspezifischen Körpergröße und des altersspezifischen Körpergewichts gemäß Mikrozensus 2017 [19] zu berechnen. Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 45 kg soll eine Festdosis von $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ Blinatumomab verabreicht werden. Dies trifft auf die Patientinnen und Patienten ab einem Alter ≥ 12 bis < 18 Jahren zu [19].

Der pU schätzt für jedes Lebensjahr die entsprechende Anzahl an Durchstechflaschen gemäß Fachinformation. So bestimmt er für ≥ 1 - bis < 3 -Jährige unter Berücksichtigung, dass die zubereitete Lösung von Blinatumomab bis zu 96 Stunden infundiert werden kann und die Restmengen verworfen werden, für 1 Zyklus über 28 Tage einen Verbrauch von 10 Durchstechflaschen. Für die Altersgruppe der ≥ 4 - bis < 8 -Jährigen ergeben sich demnach laut pU 14 Durchstechflaschen, für die Altersgruppe der ≥ 9 - bis < 11 -Jährigen 19 Durchstechflaschen und

für die Altersgruppe ≥ 12 - bis < 18 -Jährigen, die eine Festdosis erhält, berechnet er 28 Durchstechflaschen.

Anschließend bildet er eine nach Altersgruppen gewichtete Anzahl an Durchstechflaschen. Dazu zieht er die Angaben des ALL Rezidiv Registers für die Jahre 2015 bis 2020 [2] heran und leitet daraus die relative Häufigkeit der Patientinnen und Patienten pro 1-Jahres-Altersgruppe ab. Als durchschnittlichen nach Altersgruppen gewichteten Verbrauch berechnet der pU aufgerundet 17 Durchstechflaschen.

Setzt man für den Verbrauch als Untergrenze den geringsten Verbrauch (≥ 1 - bis < 3 -Jährige: 10 Durchstechflaschen) an sowie als Obergrenze den höchsten Verbrauch (Festdosis ab einem Körpergewicht von 45 kg: 28 Durchstechflaschen), entstehen sowohl höhere als auch niedrigere Arzneimittelkosten pro Jahr, 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 01.07.2021 wieder und diese betragen 2488,13 € pro Durchstechflasche.

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 [17] für eine Prämedikation mit Dexamethason und mit Antipyretika anfallen. Zudem wird gemäß der Fachinformation eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der Therapie mit Blinatumomab empfohlen [17]. 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 in die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht einbezogen. 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 42 298,21 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angaben enthalten ausschließlich die Arzneimittelkosten und basieren auf einer vom pU ermittelten durchschnittlichen altersspezifisch gewichteten Anzahl von 17 Durchstechflaschen.

Setzt man für den Verbrauch als Untergrenze den geringsten Verbrauch (≥ 1 - bis < 3 -Jährige: 10 Durchstechflaschen) an sowie als Obergrenze den höchsten Verbrauch (Festdosis ab einem Körpergewicht von 45 kg: 28 Durchstechflaschen) an, entstehen sowohl höhere als auch niedrigere Arzneimittelkosten pro Jahr, als vom pU ausgewiesen.

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 Versorgungsanteile

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

In der Fachinformation wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 3 Tage des Zyklus empfohlen. Der pU weist ergänzend darauf hin, dass die Dauer des stationären Aufenthalts abhängig vom individuellen Gesundheitszustand der Patienten nach Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals angepasst werden kann.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

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	pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	7 bis 30	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.

a. Angabe des pU

ALL: akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph: Philadelphia-Chromosom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Blinatumomab	pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	42 298,21	k. A.	k. A.	42 298,21	Die vom pU beschriebenen Berechnungen zu den Arzneimittelkosten pro Jahr von Blinatumomab basieren auf einem durchschnittlichen altersspezifisch gewichteten Verbrauch. Setzt man für den Verbrauch als Untergrenze den geringsten Verbrauch (≥ 1 - bis < 3 -Jährige: 10 Durchstechflaschen) sowie als Obergrenze den höchsten Verbrauch (Festdosis ab einem Körpergewicht von 45 kg: 28 Durchstechflaschen) an, entstehen höhere bzw. niedrigere Arzneimittelkosten pro Jahr, als vom pU ausgewiesen. 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.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph: Philadelphia-Chromosom; 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/richtlinien/42/>.
2. All-Rez Bfm Register. Pädiatrische Patienten mit Ph-, CD19+ Hochrisiko B-Vorläufer ALL im ersten Rezidiv in Deutschland von 2015 bis 2020 nach Altersklasse [unveröffentlicht]. 2021.
3. DKKR. Lymphatische Leukämien 2009-2018 - Jährliche Anzahl der gemeldeten Fälle und Inzidenzen nach Geschlecht [unveröffentlicht]. 2020.
4. DKKR. Lymphatische Leukämien: Region: Deutschland, Zeitraum: 2009 bis 2015 [online]. 2016 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/ergebnisse/auswertungen-im-detail/leukaemien/lymphatische-leukaemien/dall-u18.html>.
5. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med 2015; 373(16): 1541-1552. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1400972>.
6. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am 2015; 62(1): 61-73. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>.
7. Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A et al. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. Expert Rev Hematol 2014; 8(1): 57-70. <https://dx.doi.org/10.1586/17474086.2015.978281>.
8. NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2021 - April 6, 2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [online]. 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
9. NCCN. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2021 - October 22, 2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [online]. 2020 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf.
10. 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://dx.doi.org/10.3109/10428194.2011.559668>.
11. Oskarsson T, Soderhall S, Arvidson J et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. Haematologica 2016; 101(1): 68-76. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2015.131680>.
12. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2012; 120(14): 2807-2816. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>.

13. Parker C, Waters R, Leighton C et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9757): 2009-2017. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62002-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62002-8).
14. Roy A, Cargill A, Love S et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol* 2005; 130(1): 67-75. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05572.x>.
15. Tallen G, Ratei R, Mann G et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2339-2347. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1983>.
16. GKV-SV. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/service/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp.
17. Amgen. Fachinformation BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Dubois D, Dubois EF. Clinical Calorimetry Tenth Paper // CLINICAL CALORIMETRY. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *JAMA Intern Med* 1916; 17 // XVII (6_2): 863-871.
19. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:26323903D>.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?