

IQWiG-Berichte – Nr. 366

**Blinatumomab –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G15-15
Version: 1.0
Stand: 25.02.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Blinatumomab – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.12.2015

Interne Auftragsnummer:

G15-15

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Richard Schlenk, Universitätsklinikum Ulm, Ulm

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 Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Astrid Seidl
- Anja Schwalm
- Christiane Balg
- Sarah Mostardt

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

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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

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 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	6
3.2.3 Kosten.....	6
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	6
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	9
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	10
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	10
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
5 Literatur	12
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Blinatumomab.....	8
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	10
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
CR	Complete Remission (komplette Remission)
CRh	Complete Remission with partial hematological Recovery (komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom negativ
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Blinatumomab (Blincyto) ist ein Medikament zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur 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 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind [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.

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und 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. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

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.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung akute lymphatische Leukämie (ALL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Blinatumomab als Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph^-), rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL [2].

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass aufgrund der hohen Mortalitätsraten und einem rapiden Krankheitsverlauf in der GKV-Zielpopulation (Patienten mit einer Ph^- , rezidivierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL) die Prävalenz der Inzidenz entspricht. Der pU geht bei der Bestimmung der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation in folgenden Schritten vor:

- 1) Zunächst ermittelt er auf Grundlage der Daten aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten die Anzahl der erwachsenen Patienten, die im Jahr 2011 an ALL neu erkrankt sind. Er schreibt, dass laut Krebsregister (Datenstand März 2015) in 2011 615 Patienten, die mindestens 15 Jahre sind, an ALL (ICD-10 C91.0) erkrankt sind [3]. Er stellt eine Spanne von 594 Patienten (erwachsene Patienten) bis 615 Patienten (Patienten ab 15 Jahre) dar. Die Untergrenze berechnet der pU näherungsweise, indem er den Anteil der 15- bis 17-Jährigen an der Gesamtbevölkerung ausrechnet (3,4 %) und diese von den 615 Patienten anteilig abzieht [4]. Für die weiteren Berechnungen geht er jedoch jeweils ausschließlich von der Obergrenze (615 Patienten) aus.
- 2) Der pU schreibt, unter Angabe von Literaturquellen zu klinischen Studien und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [5-8] dass 75 % bis 77 % der Patienten mit ALL Leukämien der lymphatischen B-Zellreihe (B-Linien-ALL) haben. Er berechnet für diese Population eine Spanne von 461 bis 474 Patienten.
- 3) Der pU schreibt, unter Angabe verschiedener Literaturquellen zu klinischen Studien und der DGHO Leitlinie [5,7,9,10], dass 60 % bis 83 % der B-Linien-ALL Philadelphia-Chromosom negativ (Ph^-) sind. Auf Grundlage der 474 B-Linien-ALL-Patienten (obere Grenze der Spanne) berechnet er eine Spanne von 284 bis 393 Ph^- -Patienten.
- 4) Unter Berufung auf weitere Literaturquellen zu klinischen Studien [11-16] ermittelt der pU, dass 30 % bis 51 % der Patienten mit Ph^- -B-Linien-ALL eine refraktäre oder rezidivierte ALL haben und der Subgruppe B-Vorläufer zuzuordnen sind. Auf Grundlage der 393 Patienten mit Ph^- -B-Linien-ALL (obere Grenze der Spanne) berechnet er eine

Spanne von 118 bis 200 Patienten mit Ph⁻, refraktärer oder rezidivierender B-Vorläufer-ALL.

- 5) Unter der Annahme, dass 86,7 % der Deutschen in der GKV versichert sind, berechnet er insgesamt eine Zielpopulation von 103 bis 174 GKV-Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Eigene Recherchen im Krebsregister (Datenbasis Dezember 2015) ergeben, unter Zugrundelegung der gewählten Filter des pU, 587 Patienten in 2011 und 540 Patienten im Jahr 2012, die mindestens 15 Jahre sind und an ALL (ICD-10 C91.0) erkrankt sind. Es ist nicht notwendigerweise davon auszugehen, dass die Verteilung der 15- bis 17-Jährigen Patienten mit ALL der Verteilung der generellen Bevölkerungsstruktur der 15- bis 17-Jährigen entspricht. Jedoch ist es verständlich, dass sich der pU zur Näherung auf diesen Anteil stützt, um die erwachsenen Patienten mit ALL zu berechnen. Geht man von 540 Patienten ab 15 Jahren aus, die laut Krebsregister in 2012 an ALL erkrankt sind [3] und zieht davon analog zur Bevölkerungsstruktur in Deutschland die 15- bis 17-Jährigen ab, erhält man eine Inzidenz von 522 erwachsenen Patienten mit ALL.

Insgesamt überschätzt der pU die Patienten mit Ph⁻, rezidivierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL aus folgenden Gründen:

- 1) Er berechnet bei den Schritten 1 bis 4 jeweils die Anteile ausschließlich auf die maximale Inzidenz. Die jeweilige untere Grenze der Spanne vernachlässigt er.
- 2) Der pU schreibt, unter Angabe verschiedener Literaturquellen [5,7,9,10], dass 60 % bis 83 % der Patienten mit B-Linien-ALL Ph⁻ sind. Es ist nicht nachvollziehbar, auf welcher Quelle die 83 % beruhen. Es lässt sich für den Anteil der Ph⁻-Patienten an den Patienten mit B-Vorläufer-ALL lediglich ein Anteil von 60 % bis 70 % der Patienten mit B-Vorläufer ALL aus der DGHO-Leitlinie nachvollziehen [5], die jedoch keine primäre Literaturquelle für diese Annahme benennt.
- 3) Der pU schreibt, unter Angabe verschiedener Literaturquellen [11-16], dass 30 % bis 51 % der Patienten mit Ph⁻-B-Linien-ALL refraktär oder rezidiviert sind. Die Angaben sind nachvollziehbar. Aktuellere Literatur zeigt jedoch, dass durch moderne dosisintensive Therapien die Rezidivrate bei Patienten mit Ph⁻-B-Linien-ALL teilweise noch weiter gesenkt werden kann und der Anteil somit geringer sein könnte [17].

Eigene Berechnungen ergeben 61 bis 124 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Dabei wurde eine Inzidenz von 522 erwachsenen GKV-Patienten mit ALL in 2012 [3,4] zugrunde gelegt und jeweils auch die unteren Grenzen der Spannen bei den Berechnungsschritten 1 bis 4 berücksichtigt. Für den Anteil der Ph⁻-Patienten an den Patienten mit B-Vorläufer-ALL wurde mit 60 % bis 70 % [5] gerechnet. Ansonsten wurden die Annahmen des pUs zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation übernommen. Die eigenen Berechnungen sind auch mit Unsicherheit versehen, vor allem weil die Anzahl der an ALL neu erkrankten Patienten laut Krebsregister jährlich schwankt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass für die Inzidenz der Ph⁻B-Vorläufer-ALL-Patienten in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen zu erwarten sind. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Anzahl und Dauer der Behandlungszyklen entsprechen der Fachinformation [2]. So erhalten Patienten eine Dauerinfusion von bis zu 2 Zyklen mit je 28 Tagen. Für den Behandlungsbeginn wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens 9 Tage des 1. Zyklus und die ersten 2 Tage des 2. Zyklus empfohlen. Laut Fachinformation können Patienten, die eine komplette Remission (CR / CRh) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen als Konsolidierungstherapie erhalten.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation. Blinatumomab wird als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von jeweils 9 µg/Tag (Tage 1 bis 7 im ersten Zyklus) bzw. 28 µg/Tag (alle weiteren Behandlungstage) angewendet [2]. Daraus ergeben sich unter Berücksichtigung, dass Blinatumomab bis zu 96 Stunden infundiert werden kann, ein Verbrauch von 24 Durchstechflaschen für den 1. Zyklus und jeweils 28 Durchstechflaschen für die weiteren Zyklen. Davon fallen im ambulanten Verbrauch bis zu 19 Durchstechflaschen im ersten Zyklus und 26 Durchstechflaschen im zweiten Zyklus, sowie 28 Durchstechflaschen für jeden weiteren Zyklus an.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Blinatumomab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2016 wieder. Der pU berechnet die Arzneimittelkosten für die Behandlung im ambulanten Bereich (56 Tage für 2 Zyklen abzüglich insgesamt 11 Tagen für die stationäre Behandlung, sowie je 28 Tage für die Zyklen 3 bis 5). Die dargestellte Minstdauer des stationären Aufenthalts stellt, wie auch der pU schreibt, eine mögliche Unterschätzung dar, da sie vom patientenindividuellen Gesundheitszustand abhängig ist. Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten für die ambulante Versorgung sind plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung nach Hilfstaxe an. Er gibt auch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Laut Fachinformation fallen für die Bereitstellung einer Infusionspumpe Kosten an. Die Kosten für die Infusionspumpe können laut pU nicht quantifiziert werden, da die Anbieter der Infusionspumpen teils mit nicht öffentlich zugänglichen Leasing- oder Kaufverträgen als Leistungserbringer nach § 126 SGB V mit den Kostenträgern kooperieren und die Kosten stark differieren.

Weitere zusätzliche Kosten müssten berücksichtigt werden, die laut Fachinformation für eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der Therapie mit Blinatumomab, sowie für die Prämedikation mit Dexamethason und mit Antipyretika (z. B. Paracetamol) anfallen. Die medikamentöse Prophylaxe inklusive Chemotherapie schließt der pU jedoch nicht in die Berechnungen mit ein, da diese laut pU unabhängig von der Therapie mit Blinatumomab bei der Therapie der ALL anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Hochrechnung auf die Jahrestherapiekosten (Arzneimittelkosten) für die Zyklen 3 bis 5 für die GKV insgesamt ist mit Unsicherheit versehen, da der pU die Kosten für die Zyklen 3 bis 5 nur anteilig für die Patienten mit kompletter Remission (CR / CRh) aus der Zulassungsstudie berechnet. Der Anteil kann unter Umständen auch höher oder niedriger sein. Bei der Hochrechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die Zyklen 1 und 2 für die GKV insgesamt ist von einer Überschätzung auszugehen, da der pU die Anzahl der Patienten in der GKV Zielpopulation überschätzt (siehe Abschnitt 3.1.2).

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Blinatumomab

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl Zyklen	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
			Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a, b}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € ^{a, b}
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie	1 bis 2 Zyklen	63 111,35 bis 149 474,25 ^c	6 500 469,25 bis 26 008 520,28 ^c (103 bis 174 Patienten)	63 111,35 bis 149 474,25 ^c	3 849 792,35 bis 18 534 807,00 ^c (61 bis 124 Patienten)
		weitere 1 bis 3 Zyklen	93 006,20 je Zyklus	2 184 157,67 bis 6 603 440,40 ^d (23 bis 71 Patienten)	93 006,20 bis 279 018,60	0,00 bis 34 598 306,40 ^e (0 bis 124 Patienten)

a: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.
b: Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe entstehen.
c: Diese Angabe bezieht sich auf die Kosten für den 1 Zyklus (untere Grenze der Spanne) bzw. für die Zyklen 1 und 2 (obere Grenze der Spanne) für die Behandlung im ambulanten Bereich. Die dargestellte Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt, wie auch der pU schreibt, eine mögliche Unterschätzung dar, da sie vom patientenindividuellen Gesundheitszustand abhängig ist.
d: Weitere 1 bis 3 Zyklen kommen nur für Patienten in CR / CRh in Betracht, als mögliche Konsolidierungstherapie [2], daher berechnet der pU mögliche Jahrestherapiekosten in der GKV-Zielpopulation anteilig.
e: Den eigenen Berechnungen liegt die Annahme zugrunde, dass bei der unteren Grenze der Spanne kein Patient weitere Zyklen erhält und bei der oberen Grenze alle Patienten 3 weitere Zyklen durchlaufen.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU rechnet im ersten Jahr der Verfügbarkeit von Blinatumomab mit einem Versorgungsanteil von 40 %. Für die weiteren 5 Jahre geht er von einem konstanten Versorgungsanteil von 60 % aus, ohne diese Anteile zu begründen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit versehen, unter anderem weil die Zahl der an ALL neu erkrankten Patienten laut Krebsregister jährlich schwankt [3]. Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation (103 bis 174 Patienten), die sich auf das Jahr 2011 beziehen, sind als Überschätzung anzusehen, insbesondere da der pU alle Patienten ab 15 Jahren bei der Berechnung der Inzidenz der ALL inkludiert. Weiterhin ist nicht nachvollziehbar, warum der pU bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation jeweils nur mit der oberen Grenze in den jeweiligen Zwischenschritten rechnet. Der pU überschätzt auch den Anteil der Ph⁻-Patienten an der Gesamtzahl der Patienten mit B-Vorläufer-ALL. Zudem könnte die Rezidivrate durch moderne dosisintensive Therapien unter Umständen geringer ausfallen, als vom pU angegeben [17].

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten pro Patient sind plausibel. Der pU berechnet keine Kosten für die Hilfstaxe sowie keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für die ersten beiden Zyklen werden Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt, durch die Überschätzung der Anzahl der GKV-Patienten, überschätzt. Für die weiteren Zyklen können die Kosten je nach Anteil der Patienten mit kompletter Remission (CR / CRh) höher oder niedriger ausfallen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Blinatumomab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

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

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie	103 bis 174 ^a	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation als Überschätzung anzusehen. Eigene Berechnungen ergeben eine Spanne von 61 bis 124 GKV-Patienten. Auch diese Spanne ist mit Unsicherheit versehen.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie	1 bis 2 Zyklen: 63 111,35 bis 149 474,25 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe.
		weitere 1 bis 3 Zyklen: 93 006,20 je Zyklus	
a: Angabe des pU: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. b: Diese Angabe bezieht sich auf die Behandlung im ambulanten Bereich (56 Tage für 2 Zyklen abzüglich insgesamt 11 Tage für die stationäre Behandlung). Die dargestellte Mindestdauer des stationären Aufenthalts stellt laut pU eine mögliche Unterschätzung dar, da sie vom patientenindividuellen Gesundheitszustand abhängig ist. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 20.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
2. AMGEN. BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: akute lymphatische Leukämie (C91.0); Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Altersgruppen 15-85+; beide Geschlechter; Jahre 2000-2012 [online]. 25.03.2015 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Bevölkerung (Zensus); Deutschland, Stichtag, Nationalität, Altersgruppen; Tabelle 12111-0002 [online]. In: GENESIS-Online. [Zugriff: 05.10.2015]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=7E986C5E0BC2E96D8460AAEBC97BAE0B.tomcat_GO_1_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1456139715519&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12111-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf.
5. Gökbuget N, Hauswirth A, Kneba M, Ottmann OG, Schanz U. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 02.2012. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/pdf/index.pdf?filename=akute-lymphatische-leukaemie-all.pdf>.
6. Groupe FranGais de Cytoghetique Hematologique. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome; a collaborative study of the Group Français de Cytogénétique Hématologique. Blood 1996; 87(8): 3135-3142.
7. Kaplan JB, Grischenko M, Giles FJ. Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Invest New Drugs 2015; 33(6): 1271-1279.
8. Kompetenznetz akute und chronische Leukämien. Akute lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 26.11.2014 [Zugriff: 16.07.2015]. URL: http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html.
9. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Hüttmann A et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood 2012; 120(10): 2032-2041.

10. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007; 109(8): 3189-3197.
11. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 532-543.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Gökbuget N, Hoelzer D. HSCT for acute lymphoblastic leukaemia in adults. In: European School of Hematology, European Society for Blood and Marrow Transplantation (Ed). ESH-EBMT handbook on haematopoietic stem cell transplantation (2008). Genua: Forum Service Editore; 2008. S. 372-379.
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. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguer F et al. Addition of rituximab improves the outcome of adult patients with CD20-positive, Ph-negative, B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): results of the randomized Graall-R 2005 study. *Blood* 2015; 126(23).

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Richard Schlenk	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?