

IQWiG-Berichte – Nr. 539

**Blinatumomab  
(Akute lymphatische  
Leukämie) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V  
(Ablauf Befristung)**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G17-04  
Version: 1.0  
Stand: 12.09.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Blinatumomab (Akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10  
SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

14.06.2017

**Interne Auftragsnummer:**

G17-04

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Carolin Weigel
- Vjollcë Olluri
- Astrid Seidl

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

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

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>6</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	6
3.2.2 Verbrauch .....	7
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile .....	8
<b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>9</b>
<b>4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> .....	<b>9</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>9</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>9</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b> .....	<b>10</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>11</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	9
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	10

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ALL	akute lymphatische Leukämie
B-Linien-ALL	Leukämien der lymphatischen B-Zellreihe
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
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 <sup>-</sup>	Philadelphia-Chromosom negativ
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Hintergrund

Blinatumomab (Blincyto) ist ein Medikament zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer ( $\text{Ph}^-$ ), rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>2</sup> 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 innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 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 GKV

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 15.12.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.06.2016 eine Befristung des Beschlusses bis zum 31.12.2016 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 20.10.2016 bis zum 15.06.2017 verlängert. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Blinatumomab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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

---

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

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, 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 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](http://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 Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (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 ( $\text{Ph}^-$ ), 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 (Patientinnen und Patienten mit einer  $\text{Ph}^-$ , rezidivierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL) die Prävalenz der Inzidenz entspricht. Der pU geht bei der Bestimmung der Anzahl GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in folgenden Schritten vor:

- 1) Zunächst ermittelt er auf Grundlage einer Datenabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten die Anzahl der Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren, die in den Jahren 2009 bis 2013 an ALL (ICD-10 C91.0) neu erkrankt sind. Die Spanne reicht von 505 Patientinnen und Patienten im Jahr 2012 bis 575 Patientinnen und Patienten im Jahr 2009 [3]. Da Blinatumomab laut Fachinformation für Erwachsene zugelassen ist, berechnet der pU näherungsweise die Inzidenz der Erwachsenen in dem er den Anteil der 15- bis 17-Jährigen an der Gesamtbevölkerung pro Jahr der Datenabfrage ausrechnet (2,93 % bis 3,02 %) und von den Inzidenzzahlen anteilig abzieht [2,4]. Daraus ergibt sich eine Spanne von 490 (2012) bis 558 (2009) Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren.

Für die weiteren Berechnungen nimmt er den niedrigsten Wert als Untergrenze (490 Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren in 2012) und den höchsten Wert als Obergrenze (575 Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren in 2009).

- 2) Der pU gibt an, dass 75 % bis 77 % der Patientinnen und Patienten mit ALL von Leukämien der lymphatischen B-Zellreihe (B-Linien-ALL) betroffen sind und verweist auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), auf Angaben des Kompetenznetzes Leukämien und eine klinische Studie (1996) [5-7]. Er berechnet für diese Population eine Spanne von 368 bis 443 Patientinnen und Patienten.
- 3) Der pU schreibt, unter Angabe verschiedener Literaturquellen zu klinischen Studien und der DGHO-Leitlinie [5,8-11], dass 60 % bis 83 % der B-Linien-ALL Philadelphia-

Chromosom negativ (Ph<sup>-</sup>) sind und berechnet eine Spanne von 221 bis 368 Ph<sup>-</sup>-Patientinnen und Patienten.

- 4) Unter Berufung auf weitere Literaturquellen zu klinischen Studien [12-17] gibt der pU an, dass 30 % bis 51 % der Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup>-B-Linien-ALL eine refraktäre oder rezidierte ALL haben. Er berechnet eine Spanne von 66 bis 188 Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup>, refraktärer oder rezidivierender B-Vorläufer-ALL.
- 5) Unter der Annahme, dass 86,1 % der deutschen Bevölkerung in der GKV versichert sind, schätzt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf 57 bis 162 Personen [4,18].

Der pU weist daraufhin, dass diese Schätzung, unter Berücksichtigung der jährlichen Schwankung der Anzahl an ALL neu erkrankter Patientinnen und Patienten laut Krebsregister, in Übereinstimmung steht mit den im G-BA-Beschluss zu Blinatumomab vom 02.06.2016 festgelegten Patientenzahlen, der von ca. 60 bis 170 Patientinnen und Patienten [19] ausgegangen war.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar und in der Größenordnung auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Literatur weitestgehend plausibel. Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf das abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab [19-21]. Aufgrund folgender methodischer Schwächen und Unklarheiten bleibt jedoch eine Unsicherheit bestehen:

- Die zugrunde gelegten Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten enthalten auch die Neuerkrankungsfälle der Patientinnen und Patienten im Alter von 15 bis 18 Jahren. Um jedoch allein die Zahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten berücksichtigen zu können, versucht der pU die nicht Erwachsenen aus den Registerdaten zum Abzug zu bringen, wobei er sich hierzu auf den berechneten Anteil dieser Altersgruppe der 15- bis 17-Jährigen an der deutschen Wohnbevölkerung bezieht. Da die Erkrankung häufig bereits bei jüngeren Patientinnen und Patienten auftritt, ist davon auszugehen, dass der Anteil der 15- bis 17-Jährigen Patientinnen und Patienten höher ist als der entsprechende Anteil in der deutschen Wohnbevölkerung.
- Die Berechnung der Obergrenze der GKV-Zielpopulation stützt der pU auf die Inzidenz der Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren, obwohl Blinatumomab nur für Erwachsene zugelassen ist.
- Der pU stützt seine Berechnungen nur auf die 75 % bis 77 % ALL Patientinnen und Patienten mit B-Linien-ALL und vernachlässigt den Subtyp B-Vorläufer. Er weist zwar darauf hin, dass 72 % der ALL-Patientinnen und -Patienten unter den Subtyp B-Vorläufer-ALL fallen, im Zuge der Ermittlung der GKV-Zielpopulation bleibt dieser Anteilswert jedoch unberücksichtigt.

- Bereits in der Dossierbewertung zu Blinatumomab aus dem Jahr 2016 hat das IQWiG darauf hingewiesen, dass die Rezidivrate bei Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup>-B-Linien-ALL durch moderne dosisintensive Therapien teilweise noch weiter gesenkt werden kann. Der Anteil könnte somit geringer sein als die Angaben des pU, der 30 % bis 51 % ansetzt [20,22]. Zudem bleibt unklar inwieweit in diesem Berechnungsschritt die refraktären Patientinnen und Patienten eingeflossen sind. Hierzu finden sich keine weiteren Erläuterungen des pU im Dossier.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht davon aus, dass für die Inzidenz der Ph<sup>-</sup>-B-Vorläufer-ALL-Patientinnen und 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 den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Laut Fachinformation erhalten Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten, die eine komplette Remission (CR / CRh) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen mit je 28 Tagen als Konsolidierungstherapie erhalten [2].

Der pU hingegen gibt pro Patientin oder Patient eine mittlere Anzahl von 1,54 Zyklen mit je 28 Tagen (insgesamt 43 Behandlungstage) an und verweist auf eigene Datenanalysen. Darin eingeflossen sind eine Schätzung der Gesamtzahl der behandelten Patientinnen und Patienten im Jahr 2016 in den behandelnden Zentren sowie die Summe der abgesetzten Packungen von Blinatumomab im Jahr 2016 unter Berücksichtigung der stationären und ambulanten Sektoren sowie des Großhandels. Der pU argumentiert, dass seiner Erhebung zufolge die Konsolidierungstherapie in der Realität eine zu vernachlässigende Rolle spielt. Er unterscheidet in der Kostendarstellung nicht zwischen stationärer und ambulanter Behandlung und geht daher selber von einer Überschätzung der Kosten aus, da die Fachinformation für den Behandlungsbeginn einen stationären Aufenthalt empfiehlt.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen nicht der Fachinformation [2]. Der pU sollte aufgrund der möglichen Variation der Anzahl der Zyklen laut Fachinformation eine Spanne für die Behandlungszyklen angeben.

### 3.2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation wird Blinatumomab als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von jeweils 9 µg/Tag (Tage 1 bis 7 im 1. Zyklus) bzw. 28 µg/Tag (alle weiteren Behandlungstage) angewendet. Daraus ergibt 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. Bei der Durchführung von 5 Behandlungszyklen für Patientinnen und Patienten mit kompletter Remission, die eine Konsolidierungstherapie erhalten, werden bis zu 136 Durchstechflaschen benötigt [2].

Da der pU statt von bis zu 5 Zyklen laut Fachinformation nur von durchschnittlich ermittelten 1,54 Zyklen ausgeht gibt er an, dass im Zuge der 1,54 Zyklen 43 Behandlungstage und ein Verbrauch von 39 Durchstechflaschen anfallen. Diese verteilen sich laut pU wie folgt:

- Behandlungstage 1 bis 7 je 0,43 Durchstechflaschen pro Tag,
- Behandlungstage 8 bis 43 je 1 Durchstechflasche pro Tag.

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen aufgrund der zugrunde liegenden Annahme zur Behandlungsdauer nicht der Fachinformation. [2]. Der pU sollte aufgrund der möglichen Variation der Anzahl der Zyklen laut Fachinformation eine Spanne für den Verbrauch angeben.

### 3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Blinatumomab in Höhe von 2668,71 € pro Durchstechflasche geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2017 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 diese Kosten unabhängig von der gewählten Therapieoption für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet entstehen. Zudem ist seiner Ansicht nach davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten die stationär verwendete Pumpe auch in der ambulanten Versorgung nutzen. Des Weiteren ist laut pU die Darstellung der Kosten nicht möglich, da Kauf- bzw. Leasingverträge nicht öffentlich zugänglich sind und die Kosten stark differieren.

Weitere zusätzliche Kosten können 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 und zudem während des stationären Aufenthalts anfallen.

Auch die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe werden vom pU nicht berücksichtigt, da seiner Meinung nach aufgrund von dynamischen Verhandlungen und einer Vielzahl von größtenteils nicht öffentlichen zugänglicher Abrechnungsmodalitäten, der Zuschlag von 71 € pro applikationsfertiger Einheit nicht repräsentativ ist.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Blinatumomab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 104 079,69 € Die Angaben des pU können eine Unterschätzung darstellen, da er die Kosten auf Basis von 1,54 Zyklen berechnet. Laut Fachinformation sind für Patientinnen und Patienten mit kompletter Remission bis zu 5 Zyklen anzusetzen [2], somit wäre für die Kosten eine Spanne anzugeben, die auch dem Anteil dieser Patientengruppe Rechnung trägt.

Die vom pU aufgeführten Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. 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 macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Blinatumomab.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar und auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Literatur weitestgehend plausibel. Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf das abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab [19-21]. Aufgrund der beschriebenen methodische Schwächen und Unklarheiten bleibt jedoch eine Unsicherheit bestehen.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten des pU können eine Unterschätzung darstellen, da der pU die Kosten, mit Verweis auf eigene Datenanalysen auf Basis von 1,54 Zyklen berechnet. Laut Fachinformation sind bei Patientinnen und Patienten mit kompletter Remission bis zu 3 weitere Zyklen als Konsolidierungstherapie nach 2 erfolgreichen Behandlungszyklen anzusetzen [2]. Die angegebenen Jahrestherapiekosten enthalten nur Arzneimittelkosten. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen und auch die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe bleiben unberücksichtigt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Blinatumomab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter 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 Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: 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, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie.	57 bis 162 <sup>a</sup>	Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar und auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Literatur weitestgehend plausibel. Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf das abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab. Aufgrund der beschriebenen methodische Schwächen und Unklarheiten bleibt jedoch eine Unsicherheit bestehen.

a: Angabe des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: 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.	104 079,69 <sup>a</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten können eine Unterschätzung darstellen, da der pU mit Verweis auf eigene Datenanalysen nur von durchschnittlich 1,54 Zyklen ausgeht. Laut Fachinformation sind jedoch nach den ersten 2 Behandlungszyklen bis zu 3 weitere Zyklen als Konsolidierungstherapie anzusetzen. Der pU vernachlässigt überdies die Kosten für mögliche zusätzliche GKV-Leistungen und auch die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe bleiben unberücksichtigt.
a: Angabe des pU 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

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 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 10.2016. URL: [https://www.blincyto-rm.de/files/527/blincyto-38\\_5-mikrogramm-pulver-201610.pdf](https://www.blincyto-rm.de/files/527/blincyto-38_5-mikrogramm-pulver-201610.pdf).
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenabfrage Inzidenz ALL C91.0 2011 [online].
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung (Zensus): Deutschland 2011 [online]. In: GENESIS-Online. URL: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=F764552CA81542082D53137D7BFEA1B2.tomcat\\_GO\\_2\\_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1444825240393&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=F764552CA81542082D53137D7BFEA1B2.tomcat_GO_2_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1444825240393&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf).
5. Gökbüget N, Hauswirth AW, Kneba M, Ottmann OG, Schanz U. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. In: Onkopedia. 03.2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>.
6. Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien. Akute lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 23.01.2017. URL: [http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index\\_ger.html](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html).
7. 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.
8. Gökbüget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst H-A, 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.
9. Moorman AV, Harrison CJ, Buck G, 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.
10. Gökbüget N. GMALL-Patientenregister: Jahresbericht 2015-2016 [unveröffentlicht].
11. Kaplan JB, Grischenko M, Giles FJ. Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Invest New Drugs 2015; 33(6): 1271-1279.

12. 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.
13. 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.
14. Raff T, Gökbüget 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.
15. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbüget 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.
16. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 532-543.
17. Gökbüget N, Hoelzer D. HSCT for acute lymphoblastic leukaemia in adults. In: Apperly J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T (Ed). *Haematopoietic stem cell transplantation*. Genua: Forum Service Editore; 2008. S. 372-379.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2016. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juni\\_2016.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Blinatumomab [online]. 02.06.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2605/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-201\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2605/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_BAnz.pdf).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-15 [online]. 25.02.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 366). URL: [https://www.iqwig.de/download/G15-15\\_Blinatumomab\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G15-15_Blinatumomab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Blinatumomab [online]. 15.03.2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab.pdf).
22. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375(11): 1044-1053.