GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Blinatumomab

(Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, CD19+, rezidiviert oder refraktär, Erwachsene)

Vom 19. November 2026

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 4

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blincyto) gemäß Fachinformation ... 4

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie ... 4

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ... 14

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung ... 21

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 22

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 23

2.4 Therapiekosten ... 23

3. Bürokratiekostenermittlung ... 36

4. Verfahrensablauf ... 36

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den GBA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der GBA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der GBA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Blinatumomab (Blincyto) wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Blincyto zur Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 15. Juli 2021 hat der GBA über die Nutzenbewertung von Blinatumomab im Anwendungsgebiet „Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen

Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 19. Januar 2026 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von November 2024 bis Oktober 2025 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 4. Mai 2026 aufgefordert.

Mit Schreiben vom 16. Februar 2026 hat der pharmazeutische Unternehmer eine Fristverlängerung zur Einreichung des Dossiers für die Nutzenbewertung beantragt. Mit Schreiben vom 24. Februar 2026 wurde der Fristverlängerung zugestimmt und der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, das Dossier bis zum 1. Juni 2026 beim GBA einzureichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 26. Mai 2026 das abschließende Dossier fristgerecht beim GBA eingereicht.

Der GBA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2026 auf den Internetseiten des GBA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der GBA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der GBA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Blinatumomab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der GBA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

[1] Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blincyto) gemäß Fachinformation

Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.11.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Blinatumomab als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten in Frage),
- Dasatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin und
- Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin

b) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Blinatumomab als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten in Frage),
- Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid,
- Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid,
- Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin und G-CSF (FLAG-Ida) + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage) und
- Standardinduktionstherapie gemäß GMALL:

  Erwachsene; intensiv behandelbar und/oder < 55 Jahre:

  - Induktion I bestehend aus Daunorubicin, Dexamethason, Vincristin, PEG-Asparaginase + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)
  - Induktion II bestehend aus Cyclophosphamid, Cytarabin, Mercaptopurin + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)

  Erwachsene; dosisreduziert behandelbar und/oder > 55 Jahre:

  - Induktion I bestehend aus Idarubicin, Dexamethason, Vincristin + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)
  - Induktion II bestehend aus Cyclophosphamid, Cytarabin + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des GBA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der GBA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u>

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen neben Blinatumomab selbst im vorliegenden Anwendungsgebiet der rezidivierten oder refraktären B-Zell-Vorläufer ALL die Chemotherapeutika Asparaginase, Amsacrin, Crisantaspase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Daunorubicin, Doxorubicin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pegaspargase, Tioguanin, Vincristin, Vindesin, die Glukokortikoide Dexamethason, Prednison und Prednisolon, die Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Dasatinib, Imatinib, Ponatinib, sowie der Antikörper Inotuzumab Ozogamicin und die CAR-T-Zelltherapien Brexucabtagen Autoleucel, Tisagenlecleucel und Obecabtagen Autoleucel zur Verfügung.

zu 2. Grundsätzlich kommt im Anwendungsgebiet der rezidivierten oder refraktären ALL die allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Zudem kann zur Vermeidung eines Rezidivs im Zentralnervensystem (ZNS) eine prophylaktische Schädelbestrahlung bzw. bei einem bestehenden ZNS-Rezidiv eine Strahlentherapie durchgeführt werden.

zu 3. <u>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:</u>

- Tisagenlecleucel – Beschluss vom 15. Februar 2024
- Brexucabtagen Autoleucel – Beschluss vom 16. März 2023
- Blinatumomab – Beschlüsse vom 7. Dezember 2017 und 15. Juli 2021
- Ponatinib – Beschluss vom 20. November 2020
- Inotuzumab Ozogamicin – Beschluss vom 18. Januar 2018

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: *Ausgeschlossene Methoden*

- Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Hinsichtlich der Therapieoptionen der B-Zell-Vorläufer-akuten-lymphatischen-Leukämie (B-ALL) ist die vorliegende Evidenz insgesamt limitiert. Die in der Evidenzsynopse abgebildeten Leitlinien[2,3] erfüllen nicht gänzlich die methodischen Gütekriterien, welche an die Erstellung von Leitlinien gerichtet werden, werden jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.

Aus der vorliegenden Evidenz geht hervor, dass die Therapiestrategie bei der B-ALL vom Vorliegen des Philadelphia-Chromosoms abhängig ist. Die Behandlung der rezidivierten oder refraktären B-ALL hängt zusätzlich von patientenindividuellen Faktoren ab, zu denen insbesondere der Immunphänotyp, die Vortherapie, der Krankheitsverlauf, das Alter und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten zählen.

Der GBA sieht es daher als sachgerecht an, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt zwischen zwei Patientengruppen in Abhängigkeit vom Philadelphia-Chromosom zu unterscheiden.

a) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

Laut vorliegender internationaler Leitlinien wird für Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph-positiver) B-ALL der Einsatz von TKI als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie oder Glucocorticoiden

[2] Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Acute lymphoblastic leukemia in adults, vers. 3. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2023. (Clinical Practice Guideline; Band LYHE-005).
[3] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2025. 06.2025. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

unter Berücksichtigung der bereits verabreichten Chemotherapie sowie der Einsatz von Inotuzumab oder Blinatumomab. empfohlen.

In der NCCN-Leitlinie werden konkrete Chemotherapie-Regime in Kombination mit oder ohne TKI benannt.

Laut den klinischen Expertinnen und Experten sind die in der NCCN-Leitlinie empfohlenen Therapieregime nur eingeschränkt für den deutschen Versorgungskontext relevant. Es handelt sich dabei größtenteils um Therapieregime mit Wirkstoffkomponenten sowie Chemotherapie-Kombinationen mit oder ohne TKI, die in dieser Form in der deutschen Versorgung nicht vorkommen. So werden Therapieregime auf Basis von hyperfraktioniertem Cyclophosphamid aufgrund ihrer Toxizität nicht in Deutschland eingesetzt. Zudem ist für die Mehrzahl der Chemotherapien keine Wirksamkeit in der rezidivierten oder refraktären Situation belegt.

In der gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme der DGHO und der German Multicenter Study Group ALL (GMALL) wird beschrieben, dass der Standard in der Therapie durch die Studien und Expertenempfehlungen der GMALL etabliert wird. Diese sehen für Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver ALL eine Immuntherapie oder eine Therapie mit einem Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI) in Kombination mit einer Chemotherapie vor.

Aus den GMALL-Protokollen geht hervor, dass für die Situation eines zytologischen Rezidivs bei Ph-positiver ALL die folgenden Möglichkeiten infrage kommen, bei deren Auswahl der Zeitpunkt des Rezidivs und bei Rezidiv oder Refraktärität die bisherige Vortherapie und die Ergebnisse der Resistenztestung und Mutationsanalyse von Bedeutung sind:

- Wechsel des TKI + Vincristin + Dexamethason
- Inotuzumab Ozogamicin
- Blinatumomab

Im Anwendungsgebiet sind die TKI Dasatinib, Imatinib und Ponatinib zugelassenen. Imatinib und Ponatinib sind jeweils als Monotherapie zugelassen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet legt fest, dass bei Patienten mit Ph-positiver B-ALL die Behandlung mit mindestens 2 TKI fehlgeschlagen sein sollte, und sie keine alternativen Behandlungsoptionen haben sollten.

Gemäß schriftlicher Stellungnahme der Fachgesellschaften ist bei den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet nach Versagen von TKI auch eine weitere orale Therapie mit einem bisher nicht eingesetzten TKI möglich.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ergänzen die Expertinnen und Experten, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Primärbehandlung einen TKI mit einer intensitätsreduzierten Chemotherapie erhalten, da in dieser Situation eine intensive Chemotherapie-Induktion keine verbesserte Wirksamkeit aufweist und die Kombination von Chemotherapien und TKI die Toxizität erhöht.

Laut GMALL-Protokoll wird als TKI in der Regel zunächst Imatinib eingesetzt, als intensitätsreduzierte Chemotherapie kommt eine Kombination aus Vincristin und

Dexamethason infrage. Unter Berücksichtigung des zytologischen und molekularen Ansprechens wird der TKI auf Dasatinib oder Ponatinib umgestellt und die Chemotherapie fortgesetzt. Als Chemotherapie in Kombination mit TKI werden Vincristin und Dexamethason empfohlen.

Für Ponatinib hat der GBA in der Nutzenbewertung für Orphan-Drugs einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (Beschluss vom 20. November 2020).

Insgesamt bestimmt der GBA daher Dasatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin sowie Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der Wirkstoff Ponatinib ist als Monotherapie für die Behandlung der rezidivierten oder refraktären Ph-positiven ALL zugelassen. Bei den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet sind zuvor 2 TKI fehlgeschlagen. Für diejenigen Patientinnen und Patienten, die als TKI sowohl Imatinib in Kombination mit Vincristin und Dexamethason als auch Dasatinib in Kombination mit Vincristin und Dexamethason erhalten haben, verbleibt als empfohlene TKI-Therapie die Kombination von Ponatinib mit Vincristin und Dexamethason. Aus den GMALL-Empfehlungen geht hervor, dass die Kombination von Ponatinib mit Vincristin und Dexamethason im deutschen Versorgungskontext gegenüber der Monotherapie mit Ponatinib bevorzugt wird. Auch in der NCCN-Leitlinie wird die Therapie mit einem TKI, darunter Imatinib, Dasatinib oder Ponatinib, in Kombination mit Vincristin und Dexamethason empfohlen.

Auf Basis des Stands der medizinischen Erkenntnisse ist für die betrachtete Patientengruppe der zulassungsüberschreitende Einsatz von Ponatinib in Kombination mit Vincristin und Dexamethason laut GMALL-Protokoll gegenüber der Monotherapie mit Ponatinib regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

Im Stellungnahmeverfahren sowie aus der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie wurde deutlich, dass im Anwendungsgebiet zudem Immuntherapien eingesetzt werden, um bei Chemotherapie-Refraktärität einen Wechsel des Wirkprinzips herbeizuführen. Im Anwendungsgebiet zugelassen sind die Immuntherapien Blinatumomab sowie bei CD22-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL Inotuzumab Ozogamicin. Auch die Empfehlungen der GMALL sehen für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-ALL eine Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin vor.

In der schriftlichen Äußerung der DGHO wird Blinatumomab als Standard aufgeführt. Blinatumomab kommt im vorliegend Nutzenbewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Dementsprechend ist nach § 6 Nummer 2 Satz 2 AM-NutzenV für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen.

Demzufolge stellt Inotuzumab Ozogamicin die verbleibende Immuntherapie dar. Im Stellungnahmeverfahren bestätigten die klinischen Expertinnen und Experten, dass Inotuzumab Ozogamicin bei Koexpression von CD22 zum Therapiestandard zählt.

Für Inotuzumab Ozogamicin hat der GBA in der Nutzenbewertung für Orphan-Drugs einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Januar 2018).

Daher wird Inotuzumab Ozogamicin als zweckmäßige Vergleichstherapie für CD22-positive Patientinnen und Patienten bestimmt.

In den vorliegenden Leitlinien werden zudem die CAR-T-Zell-Therapien Tisagenlecleucel und Brexucabtagen Autoleucel als mögliche Therapieoptionen aufgeführt.

Für die CAR-T-Zelltherapien Brexucabtagen Autoleucel und Tisagenlecleucel wurde in den durchgeführten Nutzenbewertungen für Orphan Drugs jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt (Beschlüsse vom 16. März 2023 und 15. Februar 2024). Die seit 2025 zugelassene CAR-T-Zelltherapie Obecabtagen Autoleucel steht bisher nicht in der deutschen Versorgung zur Verfügung.

Nach den Ausführungen der klinischen Expertinnen und Experten im Stellungnahmeverfahren werden die CAR-T-Zell-Therapien Tisagenlecleucel und Brexucabtagen Autoleucel im deutschen Versorgungskontext erst in späteren Therapielinien, nach Versagen multipler Therapien einschließlich einer Immuntherapie, eingesetzt.

In der Gesamtschau werden die CAR-T-Zelltherapien daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Laut vorliegender Leitlinien wird zudem die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation empfohlen, insbesondere wenn zuvor keine allogene Stammzelltransplantation erfolgte. Aber auch für Patientinnen und Patienten, die bereits eine allogene Stammzelltransplantation als Vortherapie erhalten haben, kann eine zweite Transplantation eine potentiell kurative Therapieoption sein.

Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommt. Vom GBA wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird.

Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Leitlinien sowie der Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und unter Berücksichtigung der hier vorliegenden heterogenen Patientenpopulation, keine Standardtherapie ableiten, die regelhaft zu präferieren wäre. Hierauf basierend hat der GBA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Inotuzumab Ozogamicin, Dasatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin sowie Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin bestimmt.

Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des CD22-Expressionsstatus, des Alters und des Allgemeinzustandes getroffen.

b) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Für Erwachsene mit Ph-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-ALL lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz sowie der Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, keine Standardtherapie ableiten, die regelhaft zu präferieren wäre.

In den vorliegenden Leitlinien werden zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL verschiedene Monotherapien genannt. Hierzu zählen Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, Tisagenlecleucel, Brexucabtagen Autoleucel sowie Obecabtagen Autoleucel.

Im Stellungnahmeverfahren sowie aus der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie wurde deutlich, dass im Anwendungsgebiet Immuntherapien eingesetzt werden, um bei Chemotherapie-Refraktärität einen Wechsel des Wirkprinzips herbeizuführen. Im Anwendungsgebiet zugelassen sind die Immuntherapien Blinatumomab sowie bei CD22-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL Inotuzumab Ozogamicin. Auch die Empfehlungen der GMALL sehen für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-ALL eine Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin vor.

In den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird Blinatumomab als Standard bei Frührezidiven aufgeführt. Blinatumomab kommt im vorliegend Nutzenbewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Dementsprechend ist nach § 6 Nummer 2 Satz 2 AM-NutzenV für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen.

Demzufolge stellt Inotuzumab Ozogamicin die verbleibende Immuntherapie dar. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bestätigten die klinischen Expertinnen und Experten, dass Inotuzumab Ozogamicin bei Koexpression von CD22 eine relevante Therapieoption darstellt. Für Inotuzumab Ozogamicin hat der GBA in der Nutzenbewertung für Orphan-Drugs einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Januar 2018).

Daher wird Inotuzumab Ozogamicin als zweckmäßige Vergleichstherapie für CD22-positive Patientinnen und Patienten bestimmt.

Laut NCCN-Leitlinie stellen im Anwendungsgebiet verschiedene Chemotherapieregime Behandlungsoptionen dar.

Aus den Rückmeldungen der klinischen Expertinnen und Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens geht hervor, dass die in den vorliegenden Leitlinien empfohlenen Therapieregime nur eingeschränkt für den deutschen Versorgungskontext relevant sind. Es handelt sich dabei größtenteils um Therapieregime mit Wirkstoffkomponenten sowie Chemotherapie-Kombinationen, die in dieser Form in der deutschen Versorgung nicht vorkommen. Zudem ist für die Mehrzahl der Chemotherapien keine Wirksamkeit in der rezidivierten oder refraktären Situation belegt. Maßgeblich für den deutschen Versorgungskontext sind laut

Fachgesellschaften stattdessen die von der GMALL empfohlenen Chemotherapien, bei deren Auswahl der Zeitpunkt des Rezidivs und bei Rezidiv oder Refraktärität die bisherige Vortherapie und die Ergebnisse der Resistenztestung und Mutationsanalyse von Bedeutung sind:

- Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid,
- Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid,
- Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin und G-CSF (FLAG-Ida) + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage) und
- Standardinduktionstherapie gemäß GMALL:

    Erwachsene; intensiv behandelbar und/oder < 55 Jahre:

    - Induktion I bestehend aus Daunorubicin, Dexamethason, Vincristin, PEG-Asparaginase + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)
    - Induktion II bestehend aus Cyclophosphamid, Cytarabin, Mercaptopurin + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)

    Erwachsene; dosisreduziert behandelbar und/oder > 55 Jahre:

    - Induktion I bestehend aus Idarubicin, Dexamethason, Vincristin + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)
    - Induktion II bestehend aus Cyclophosphamid, Cytarabin + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)

Die Wirkstoffe Fludarabin, Idarubicin, Etoposid und Rituximab sind nicht für die Behandlung der ALL zugelassen. Der Wirkstoff Clofarabin ist nur für die Behandlung von ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten zugelassen. Neben Immuntherapien kommen laut vorliegender internationaler Leitlinien verschiedene Chemotherapieregime grundsätzlich infrage. Diese Empfehlungen umfassen auch Clofarabin- und Fludarabin-basierte Chemotherapieregime[4]. Aus den Stellungnahmen klinischer Expertinnen und Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass der Einsatz der Polychemotherapie-Regime FLAG-Ida, Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid sowie die Standardinduktionstherapie laut GMALL-Protokoll, bei der für CD20-positive Patientinnen und Patienten zusätzlich der Einsatz von Rituximab empfohlen wird, im deutschen Versorgungskontext präferiert wird. Dabei stellen die Polychemotherapie-Regime FLAG-Ida und Clofarabin-basierte Therapien laut den GMALL-Empfehlungen im Falle eines niedrigeren Ansprechens gegenüber den Immuntherapien Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin Ausweich-Regime dar.

Auf Basis des Stands der medizinischen Erkenntnisse ist für die betrachtete Patientengruppe der zulassungsüberschreitende Einsatz der Polychemotherapie-

[4] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2025. 06.2025. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

Regimen laut GMALL-Protokoll gegenüber den zugelassenen Polychemotherapie-Regimen regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.

In den Leitlinien werden zudem die CAR-T-Zell-Therapien Tisagenlecleucel und Brexucabtagen Autoleucel als mögliche Therapieoptionen aufgeführt.

Für die CAR-T-Zelltherapien Brexucabtagen Autoleucel und Tisagenlecleucel wurde in den durchgeführten Nutzenbewertungen für Orphan Drugs jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt (Beschlüsse vom 16. März 2023 und 15. Februar 2024). Die seit 2025 zugelassene CAR-T-Zelltherapie Obecabtagen Autoleucel steht bisher nicht in der deutschen Versorgung zur Verfügung.

Nach den Ausführungen der klinischen Expertinnen und Experten im Stellungnahmeverfahren werden die CAR-T-Zell-Therapien Tisagenlecleucel und Brexucabtagen Autoleucel im deutschen Versorgungskontext erst in späteren Therapielinien, nach Versagen multipler Therapien einschließlich einer Immuntherapie, eingesetzt.

In der Gesamtschau werden die CAR-T-Zelltherapien daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt bestimmt der GBA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Inotuzumab Ozogamicin und Polychemotherapien laut GMALL: Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid, Idarubicin in Kombination mit Fludarabin, Cytarabin und G-CSF (FLAG-Ida), sowie der Standardinduktionstherapie laut GMALL.

Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des CD22-Expressionsstatus, des CD20-Expressionsstatus, des Alters und des Allgemeinzustandes getroffen.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

a) Erwachsene mit *Philadelphia-Chromosom-positiver*, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

   Individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Polychemotherapie-Regimen mit oder ohne Kombination mit den TKI Dasatinib oder Ponatinib sowie der Monotherapie mit Imatinib.

b) Erwachsene mit *Philadelphia-Chromosom-negativer,* CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Polychemotherapie-Regimen sowie der Monotherapien mit Tisagenlecleucel und Brexucabtagen Autoleucel.

Dies entspricht laut den Stellungnahmen der klinischen Expertinnen und Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren jedoch nicht der regelhaften Versorgungssituation in Deutschland. Die Fachgesellschaften führen dazu aus, dass die aufgeführten Polychemotherapie-Regime aufgrund bestimmter Bestandteile nicht in der deutschen Versorgung eingesetzt werden und keine nachweisbare Wirksamkeit in der rezidivierten oder refraktären Situation haben. Stattdessen wird im deutschen Versorgungskontext ein Wechsel des Wirkprinzips und eine Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin empfohlen. Bei Ph-positiver ALL kommt grundsätzlich auch eine weitere Therapie mit einem TKI infrage. Bei Ph-negativer ALL kann als Ausweichtherapie eine von der GMALL empfohlene Polychemotherapie (FLAG-Ida, Clofarabin-Kombinationen, Standardinduktionstherapie laut GMALL) eingesetzt werden.

Unter Berücksichtigung der weiteren, obenstehenden Aspekte zu diesen Behandlungsoptionen erachtet es der GBA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss entsprechend zu ändern.

Infolge der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die vorliegende Bewertung eine andere Ausgangslage für die Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie TOWER, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des GBA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Blinatumomab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

   b1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), für die eine Chemotherapie nicht die geeignete Therapieoption darstellt

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), für die eine Chemotherapie die geeignete Therapieoption darstellt

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Studie TOWER

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie TOWER vor. Es handelt sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Blinatumomab mit vier Chemotherapie-Regimen verglichen wurde. Die die Chemotherapie-Regime umfassten Fludarabin in Kombination mit Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (FLAG) mit oder ohne Anthrazyklin-basierter Therapie, Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapien mit oder ohne Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, Hochdosis-MTX-basierte Therapien in Kombination mit anderen Wirkstoffen sowie Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie.

Die Studie wurde zwischen Januar 2014 und März 2017 in 101 Studienzentren in Europa, Nordamerika, Australien und Asien durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer B-Zell-Vorläufer-ALL und einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen, die refraktär auf die erste Induktions- oder Salvage-Therapie oder im unbehandelten ersten Rezidiv nach erster Remission von weniger als 12 Monaten Dauer oder im unbehandelten zweiten oder späteren Rezidiv waren oder die sich im Rezidiv (unabhängig vom Zeitpunkt) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloHSZT) befanden.

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse für 405 Patientinnen und Patienten vorgelegt. Von diesen Patientinnen und Patienten wurden 271 zu einer Behandlung mit Blinatumomab und 134 zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorheriger alloHSZT (ja vs. nein). Die Zuteilung zum Chemotherapie-Regime erfolgte vor der Randomisierung.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie TOWER liegen der präspezifizierte primäre Datenschnitt vom 04.01.2016 sowie der finale Datenschnitt vom 14.03.2017 vor. Zudem liegt ein Datenschnitt der TOWER Follow-Up-Studie 20180138 vom 07.09.2020 vor.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten in Frage), Dasatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin sowie Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Studie zum Vergleich von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

b) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl der Immuntherapie Inotuzumab Ozogamicin, der Standardinduktionstherapie laut GMALL sowie den von der GMALL als Ausweichtherapie empfohlenen Polychemotherapie (FLAG-Ida, Clofarabin-Kombinationen) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie TOWER vor, in der Blinatumomab gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (FLAG) mit oder ohne Anthrazyklin-basierter Therapie, Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapien mit oder ohne Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, Hochdosis-MTX-basierte Therapien in Kombination mit anderen Wirkstoffen sowie Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie verglichen wurde.

Da von der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben Polychemotherapien die Immuntherapie Inotuzumab Ozogamicin umfasst ist, erlaubt die Studie TOWER keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Der GBA erachtet es vor diesem Hintergrund als sachgerecht, eine entsprechende Aufteilung der Patientenpopulation b) vorzunehmen und die Aussage zum Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe b1), und Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe b2), vorzunehmen.

Hinsichtlich der Patientengruppe b2) entspricht ein Teil der in der Studie TOWER eingesetzten Vergleichstherapien nicht den Behandlungsoptionen der individualisierten Therapie laut bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie. Die betrifft insbesondere die in der Studie TOWER im Vergleichsarm eingesetzten Hochdosis-MTX-basierten Therapien in Kombination mit anderen Wirkstoffen und die Hochdosis-Cytarabin-basierten Therapien.

In den Stellungnahmen der klinischen Expertinnen und Experten wird die Vergleichstherapie der Studie TOWER insgesamt als adäquat bewertet.

Für die vorliegende Bewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie als hinreichend umgesetzt erachtet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten in Frage), Dasatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin sowie Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin bestimmt.

Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit für Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

b) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

b1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), für die eine Chemotherapie nicht die geeignete Therapieoption darstellt

Die Vergleichstherapie in der vorliegenden Studie TOWER umfasste keine Immuntherapie mit Inotuzumab Ozogamicin. Es liegen keine Daten zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten vor, für die eine Chemotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Ein Zusatznutzen ist somit für Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), für die eine Chemotherapie nicht die geeignete Therapieoption darstellt, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

b2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), für die eine Chemotherapie die geeignete Therapieoption darstellt

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist in der Studie TOWER operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für die Nutzenbewertung wird der primäre Datenschnitt vom 04.01.2016 herangezogen. Der finale Datenschnitt vom 14.03.2017 und der Follow-Up-Datenschnitt vom 07.09.2020 werden aufgrund von zusätzlichen Unsicherheiten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt sind die Ergebnisse für alle drei Auswertungszeitpunkte mit Unsicherheiten behaftet, wobei die Ergebnisse des primären Datenschnittes die geringsten Unsicherheiten zeigen.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich für den primäre Datenschnitt ein signifikanter Unterschied zum Vorteil für Blinatumomab von im Median 3,7 Monaten (7,7 Monate im Blinatumomab-Arm gegenüber 4,0 Monaten im Chemotherapie-Arm).

Die Unsicherheit, die bereits für den primären Datenschnitt vorliegt und auch die weiteren Endpunkte der Studie betrifft, resultiert daraus, dass 1,5 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 18,7 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Studie abgebrochen hatten, ohne nach Randomisierung die Studienmedikation erhalten zu haben. Der Studienabbruch erfolgte überwiegend auf eigenen Wunsch. Neben der Unsicherheit aufgrund der vorliegenden differenziellen Anteile an Studienabbrüchen in den Studienarmen verbleibt auf Basis der vorliegenden Angaben zudem unklar, inwiefern für alle dieser Patientinnen und Patienten noch eine Erhebung für das Gesamtüberleben erfolgte.

Die Kaplan-Meier-Kurven zum primären Datenschnitt zeigen zu Behandlungsbeginn einen Vorteil für Blinatumomab, die Kurven der Behandlungsarme nähern sich bereits ab etwa Monat 7 bis zu Monat 12 aneinander an. Die Beobachtungsdauer zum primären Datenschnitt ist nicht ausreichend lang, um von einem konsistenten Effekt im Gesamtüberleben ausgehen zu können, insbesondere vor dem Hintergrund vieler früher Zensierungen. Zur ergänzenden Einordnung des Effekts werden daher auch die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt und zum Follow-up-Datenschnitt dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum finalen und Follow-up-Datenschnitt zeigen, dass der Effekt sich im weiteren Verlauf abschwächt und keine statistische Signifikanz mehr erreicht. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist aufgrund von Unsicherheiten jedoch eingeschränkt.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse zu den folgenden Datenschnitten nicht beurteilen, in welchem Ausmaß der zum primären Datenschnitt beobachtete Vorteil für Blinatumomab im weiteren Verlauf für die Gesamtheit der randomisierten Patientinnen und Patienten bestehen bleibt.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich noch möglich und das Ziel der Behandlung. Bei Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-Vorläufer-ALL wird zunächst das Erreichen einer erneuten CR angestrebt, um durch eine anschließende alloHSZT eine Kuration zu erreichen. Das Auftreten eines Rezidivs, das Ausbleiben einer CR bzw. ein Krankheitsrückfall nach Erreichen einer CR bedeutet, dass der kurative Therapieansatz gescheitert ist.

Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine spätere Kuration zwar weiterhin möglich, jedoch deutlich weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

In der Studie TOWER wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Näherungsweise wird für die vorliegende Bewertung der Endpunkt EFS herangezogen. Allerdings sind die Auswertungen zum Endpunkt EFS für die Beurteilung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes aufgrund verschiedener Unsicherheiten zur Operationalisierung des Endpunkts für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

So findet sich etwa im Dossier und in den Studienunterlagen der Studie TOWER keine konkrete Definition eines Rezidivs für die EFS-Erhebung. Zudem bleibt unklar, wie mit Patientinnen und Patienten verfahren wurde, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhielten. Überdies bleibt offen, ob die gewählten Kriterien umfänglich genug sind, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollständig abzubilden. Um den kurativen Therapieansatz sinnvoll bewerten zu können, ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung erforderlich.

Zusammenfassend bestehen wesentliche Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung und Erhebung des EFS sowie der Dauer und Vollständigkeit der Nachbeobachtung. Der Endpunkt EFS ist daher in der vorliegenden Datensituation nicht geeignet, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und ALLSS)

Die Symptomatik wird in der Studie TOWER mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und ALLSS erhoben.

Die Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 zeigen schon zu Baseline insgesamt geringe (< 70%) und zwischen den Behandlungsarmen stark differenzielle Rücklaufquoten (> 15 %). Die Ergebnisse zu den patientenberichtenten Endpunkte sind somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Die Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik mittels ALLSS zeigen zwischen den Behandlungsarmen im frühen Studienverlauf stark differenzielle Rücklaufquoten (ca. 25 %). Die Ergebnisse zu den patientenberichtenten Endpunkte sind somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Komplette Remission (CR, CR/CRh/CRi)

Eine komplette Remission (CR) innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen erreichten im Blinatumomab-Arm 91 Patientinnen und Patienten (33,6 %) und im Chemotherapie-Arm 21 Patientinnen und Patienten (15,7 %). Durch die Behandlung mit Blinatumomab kam es im Vergleich zu einer Behandlung mit Chemotherapie zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Rate der kompletten Remission (CR).
Der Endpunkt CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. In der vorliegenden Studie wurden die Endpunkte CR und CR/CRh/CRi (kombinierter Endpunkt aus der Rate der CR, der Rate der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) und der Rate der kompletten Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (CRi)) als sekundäre Endpunkte entsprechend der modifizierten Cheson-Kriterien erhoben, d. h. überwiegend durch Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Es ist unklar, ob dem Erreichen der CRh und CRi eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt, wie dem Erreichen der CR. Die Endpunkte CR sowie CR/CRh/CRi werden in der vorliegenden Bewertung daher als Endpunkte unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt.

Minimal Residual Disease (MRD)-Remission

Während der ersten zwei Behandlungszyklen konnten 81 Patientinnen und Patienten (29,9 %) im Blinatumomab-Arm und 19 Patientinnen und Patienten (14,2 %) im Chemotherapie-Arm eine MRD-Remission erzielen. Gegenüber der Chemotherapie führte die Behandlung mit Blinatumomab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Rate der MRD-Remission.
Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen und es konnte in Studien ein Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und Rezidiven bzw. Mortalität gezeigt werden. Der Endpunkt MRD-Negativität wird in der Bewertung als Endpunkte unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt.

<u>Lebensqualität</u>

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie TOWER mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Da die Rücklaufquoten vergleichbar mit den Rücklaufquoten für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind, werden die Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, entsprechend den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Safety-Analysis-Auswertung der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen vor, welche 267 Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm und 109 Patientinnen und Patienten im Chemotherapie-Arm umfassen. Aufgrund der unterschiedlichen Therapiedauern im Blinatumomab- und Chemotherapie-Arm wurden die Nebenwirkungen vom pharmazeutischen Unternehmer in Form von Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Wie im Addendum zur Nutzenbewertung vom IQWiG dargelegt, haben vor der 1. Gabe der Studienmedikation 1,5 % der Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm und 18,7 % der Patientinnen und Patienten im Chemotherapie-Arm die Studienteilnahme vorzeitig abgebrochen. Somit ist zum einen im Chemotherapie-Arm ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung zu den Nebenwirkungen eingegangen, zum anderen besteht ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
Hieraus ergibt sich eine gravierende Unsicherheit in der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen. Für die vorliegende Bewertung werden die Daten deshalb lediglich ergänzend dargestellt.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), für die eine Chemotherapie die geeignete Therapieoption darstellt, liegen die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie TOWER vor, in welcher Blinatumomab gegenüber den Chemotherapien Fludarabin in Kombination mit Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (FLAG) mit oder ohne Anthrazyklin-basierter Therapie, Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapien mit oder ohne Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, Hochdosis-MTX-basierte Therapien in Kombination mit anderen Wirkstoffen sowie Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Blinatumomab gegenüber Chemotherapie. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind mit Unsicherheiten behaftet, die den Vorteil nicht infrage stellen, aber die Beurteilung des Ausmaßes des Vorteils berühren.

Für die Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liegen allein für das Gesamtüberleben bewertbare Daten vor. Die Beurteilung des Ausmaßes des Vorteils im Gesamtüberleben ist mit Unsicherheiten behaftet. Im Ergebnis wird für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), für die eine Chemotherapie die geeignete Therapieoption darstellt, für Blinatumomab gegenüber Chemotherapie ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie TOWER.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hierzu trägt bei, dass laut Angaben im Studienbericht 11% der randomisierten Patientinnen und Patienten einem falschen Stratum zugeordnet wurden.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassend leitet der GBA hinsichtlich der Aussagesicherheit daher einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Blincyto mit dem Wirkstoff Blinatumomab aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze. Blinatumomab wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben."

a) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

   Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten in Frage), Dasatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin sowie Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin bestimmt.

   Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Blinatumomab ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

   Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten in Frage) und Polychemotherapien laut GMALL bestimmt.

   Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie TOWER vor, in der Blinatumomab gegenüber Polychemotherapien verglichen wurde. Die Studie TOWER erlaubt keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

   Der GBA erachtet es daher als sachgerecht, für die Aussage zum Zusatznutzen eine entsprechende Aufteilung der Patientenpopulation b) vorzunehmen:

   b1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), für die eine Chemotherapie nicht die geeignete Therapieoption darstellt

Die Vergleichstherapie in der vorliegenden Studie TOWER umfasste keine Immuntherapie mit Inotuzumab Ozogamicin. Es liegen somit keine Daten zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten vor, für die eine Chemotherapie nicht die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Ein Zusatznutzen von Blinatumomab ist somit nicht belegt.

b2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), für die eine Chemotherapie die geeignete Therapieoption darstellt

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie TOWER.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Blinatumomab gegenüber Chemotherapie. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind mit Unsicherheiten behaftet, die den Vorteil nicht infrage stellen, aber die Beurteilung des Ausmaßes des Vorteils berühren.

Für die Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau liegen allein für das Gesamtüberleben bewertbare Daten vor. Im Ergebnis wird für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), für die eine Chemotherapie die geeignete Therapieoption darstellt, für Blinatumomab gegenüber Chemotherapie ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der GBA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen zur Berechnung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, aufgrund der eingeschränkten Datenlage und methodischer Mängel jedoch mit Unsicherheiten behaftet:

Für die Gruppe der Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL (Gruppe a) bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der herangezogenen Sekundärliteratur. Diese Unsicherheiten betreffen insbesondere die Bestimmung der Patienten mit erneuter TKI-Behandlung sowie die unberücksichtigten Behandlungsalternativen.

Für die Gruppe der Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer ALL (Gruppe b) bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Ober- und Untergrenze. Die Untergrenze wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auf Basis des GMALL-Registers ermittelt und kann höher liegen. Hinsichtlich der Obergrenze besteht die Unsicherheit in Hinblick auf die herangezogene Sekundärliteratur und den ermittelten Anteilswerten insbesondere für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten sowie für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die mehr als ein Rezidiv entwickeln.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Blincyto (Wirkstoff: Blinatumomab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Oktober 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive eine Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Hinweise zur Verabreichung von Blincyto und zu neurologischen Ereignissen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Blinatumomab wird gemäß Fachinformation bei Erwachsenen (Personen mit ≥ 45 kg Körpergewicht) als Festdosis (Dauerinfusion) verabreicht. Die zugelassene Dosierung beträgt 9 µg/Tag (Tage 1 bis 7) und 28 µg/Tag (Tag 8 bis 28) im 1. Zyklus. In nachfolgenden Zyklen beträgt die Dosierung 28 µg/Tag (Tag 1 bis 28). Die Dauer jedes Zyklus beträgt 42 Tage. Nach 2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab können bei kompletter Remission und auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen als Konsolidierungstherapie fortgesetzt werden.

Die einzelne Blinatumomab-Zubereitung kann bis zu 96 Stunden infundiert werden. Für die Berechnung der Therapiekosten wurde jeweils diejenige Infusionsdauer herangezogen, die mit dem geringsten Blinatumomab-Verbrauch verbunden ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2025 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt[5] (durchschnittliche Körpergröße: 1,73 m, durchschnittliches Körpergewicht: 78,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,92 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Zur Kostendarstellung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die empfohlenen (Tages)-Dosen der

[5] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2025, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Konsensus-Empfehlung der German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL)[6] und der Studie TOWER[7] herangezogen.

Für die zulassungsüberschreitenden Anwendungen der Therapieoptionen der Standardinduktionstherapien gemäß GMALL der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden gemäß GMALL-Empfehlung 2 Induktionszyklen dargestellt, da davon ausgegangen wird, dass sich im Regelfall weitere therapeutische Maßnahmen an die Induktion anschließen.

Eine intrathekale Therapie zur ZNS-Prophylaxe ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese im Rahmen der ärztlichen Behandlung im Anwendungsgebiet als Therapiestandard und somit sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt. Daher werden die Therapiekosten für die intrathekale Gabe nicht dargestellt.

Bei den Chemotherapien zur Salvage-Therapie handelt es sich um abzugrenzende Therapiekonzepte zum Erreichen einer Remission, an die sich weitere Maßnahmen (u.a. Stammzelltransplantation) im Regelfall anschließen. Daher wird hier abweichend eine begrenzte Behandlungsdauer angenommen. An eine komplette Remission können sich ggf. weitere Zyklen im Rahmen einer Konsolidierungstherapie anschließen. Die Anzahl der Zyklen kann individuell variieren, daher werden für diese keine Kosten dargestellt.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	kontinuierlich an Tag 1 - 28 eines 42-Tage-Zyklus	2 Zyklen Induktion und bis zu 3 Zyklen Konsolidierung	28	56 - 140
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von: - Inotuzumab Ozogamicin, - Dasatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin und - Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin				

[6] Konsensus-Empfehlung der German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) für die Therapie von erwachsenen Patienten mit Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukämie; Version 6 vom 26.6.2023

[7] ClinicalTrials.gov 2024. A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02013167

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Inotuzumab Ozogamicin				
Inotuzumab Ozogamicin	1. Zyklus 3 x pro 21-Tage-Zyklus bzw. 3 x pro 28-Tage-Zyklus Ab 2. Zyklus: 3 x pro 28-Tage-Zyklus	2 - 6	3	6 - 18
Dasatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin[6]				
Dasatinib	1 x täglich	365	1	365
Dexamethason	3 x täglich an Tag 1-2, 8-9, 15-16, 22-23 eines 28 Tage Zyklus	13	8	104
Vincristin	1 x täglich an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4	52
Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin[6]				
Ponatinib	1 x täglich ab Tag 6	365	1	365
Dexamethason	3 x täglich an Tag 1-2, 8-9, 15-16, 22-23 eines 28 Tage Zyklus	13	8	104
Vincristin	1 x täglich an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4	52

b) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	kontinuierlich an Tag 1 - 28 eines 42-Tage-Zyklus	2 Zyklen Induktion und bis zu 3 Zyklen Konsolidierung	28	56 - 140

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von: - Inotuzumab Ozogamicin, - Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, - Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid, - Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin und G-CSF (FLAG-Ida) + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage), - Standardinduktionstherapie gemäß GMALL Erwachsene; intensiv behandelbar und/oder < 55 Jahre bzw. Erwachsene; dosisreduziert behandelbar und/oder > 55 Jahre + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)				
Inotuzumab Ozogamicin				
Inotuzumab Ozogamicin	1. Zyklus 3 x pro 21-Tage-Zyklus bzw. 3 x pro 28-Tage-Zyklus Ab 2. Zyklus: 3 x pro 28-Tage-Zyklus	2 - 6	3	6 - 18
Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid[6, 7]				
Clofarabin	1 x an Tag 1 – 4 eines 28-Tage-Zyklus	1 - 2	4	4 - 8
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1 – 4 eines 28-Tage-Zyklus	1 - 2	4	4 - 8
Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid[6, 7]				
Clofarabin	1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	1 - 2	5	5 - 10
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	1 - 2	5	5 - 10
Etoposid	1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	1 - 2	5	5 - 10

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin und G-CSF (FLAG-Ida)[6,8,9] + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten infrage)				
Idarubicin	1 x an Tag 1 und 3 eines 28 - 42-Tage-Zyklus	1 - 2	2	2 - 4
Fludarabin	1 x an Tag 1 – 5 eines 28 - 42-Tage-Zyklus	1 - 2	5	5 - 10
Cytarabin	1 x an Tag 1 – 5 eines 28 - 42-Tage-Zyklus	1 - 2	5	5 - 10
Filgrastim G-CSF	1 x täglich ab Tag 7 eines 28 - 42-Tage-Zyklus	1 - 2	22 - 36	22 - 72
Rituximab	1 x an Tag 0 eines 28 - 42-Tage-Zyklus	1 - 2	1	1 - 2
Standardinduktionstherapie gemäß GMALL Erwachsene; intensiv behandelbar und/oder < 55 Jahre + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)[10]				
Induktionsphase I				
Rituximab	1 x an Tag 6	1	1	1
Dexamethason	3 x täglich an Tag 6-7, 13-16	1	6	6
Vincristin	1 x täglich an Tag 6, 13, 20	1	3	3
Daunorubicin	1 x täglich an Tag 6-7, 13-14	1	4	4
PEG-Asparaginase	1 x an Tag 20	1	1	1
Induktionsphase II				
Rituximab	1 x täglich an Tag 23, 44	1	2	2
Cyclophosphamid	1 x täglich an Tag 24, 44	1	2	2

[8] ClinicalTrials.gov 2024. A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02013167

[9] Gabriel MA, O'Brien TA, Tapp H, et al. Fludarabine, idarubicin and high dose cytarabine (FLAG-IDA) followed by allogeneic transplantation: A successful strategy for remission re-induction in high risk pediatric patients with relapsed, refractory and secondary acute leukemias. Blood 2006;108:3145.

[10] Die Kostenberechnung beginnt mit Tag 6, die Vorphase (Tag 1 – 5) wird nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cytarabin	1 x täglich an Tag 26-29, 33-36, 40-43	1	12	12
Mercaptopurin	1 x täglich an Tag 31-44	1	14	14
Standardinduktionstherapie gemäß GMALL Erwachsene; dosisreduziert behandelbar und/oder > 55 Jahre + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)[10]				
Induktionsphase I				
Rituximab	1 x an Tag 6	1	1	1
Dexamethason	1 x täglich an Tag 7-8 und 14-17	1	6	6
Vincristin	1 x täglich an Tag 7, 14	1	2	2
Idarubicin	1 x täglich an Tag 7-8, 14-15	1	4	4
Induktionsphase II				
Rituximab	1 x täglich an Tag 20	1	1	1
Cyclophosphamid	1 x täglich an Tag 21, 35	1	2	2
Cytarabin	1 x täglich an Tag 22-25, 29-32	1	8	8

Verbrauch:

a) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	*Induktion*				
	1. Zyklus: Tag 1 - 7: 9 µg/Tag	Tag 1 - 7: 9 µg	1 x 38,5 µg	7	52 x 38,5 µg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
	Tag 8 - 28: 28 µg/Tag <u>2. Zyklus:</u> Tag 1 - 28: 28 µg/Tag	Tag 8 - 28: 28 µg 28 µg		+ 21 28	
	Konsolidierung				
	<u>3.-5. Zyklus:</u> Tag 1 - 28: 28 µg/Tag	28 µg	1 x 38,5 µg	84	84 x 38,5 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Inotuzumab Ozogamicin					
Inotuzumab Ozogamicin	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 0,8 mg/m^2 = 1,5 mg Tag 8 und 15: 0,5 mg/m^2 = 1 mg <u>Zyklus 2:</u> 0,5 mg/m^2 = 1 mg <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1 0,8 mg/m^2 = 1,5 mg Tag 8 und 15: 0,5 mg/m2 = 1 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 0,8 mg/m^2 = 1,5 mg Tag 8 und 15: 0,5 mg/m^2 = 1 mg <u>Zyklus 2:</u> 0,5 mg/m^2 = 1 mg <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1 0,8 mg/m^2 = 1,5 mg Tag 8 und 15: 0,5 mg/m^2 = 1 mg	<u>Zyklus 1:</u> 4 x 1 mg <u>Zyklus 2:</u> 3 x 1 mg <u>Zyklus 3 – 6:</u> 4 x 1 mg	6 - 18	7 x 1 mg - 23 x 1 mg
Dasatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin[6]					
Dasatinib	140 mg	140 mg	1 x 140 mg	365	365 x 140 mg
Vincristin	1,5 mg	1,5 mg	1 x 2 mg	52	52 x 2 mg
Dexamethason	3,33 mg/m^2 = 6,39 mg	10 mg/m^2 = 19,2 mg	12 x 1,5 + 3 x 0,5 mg	104	1248 x 1,5 mg + 312 x 0,5 mg
Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin[6]					
Ponatinib	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	365	365 x 45 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Vincristin	1,5 mg	1,5 mg	1 x 2 mg	52	52 x 2 mg
Dexamethason	3,33 mg/m^2 = 6,39 mg	10 mg/m^2 = 19,2 mg	12 x 1,5 + 3 x 0,5 mg	104	1248 x 1,5 mg + 312 x 0,5 mg

b) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	Induktion				
	1. Zyklus: Tag 1 - 7: 9 µg/Tag Tag 8 - 28: 28 µg/Tag 2. Zyklus: Tag 1 - 28: 28 µg/Tag	 Tag 1 - 7: 9 µg Tag 8 - 28: 28 µg 28 µg	 1 x 38,5 µg	7 + 21 28	 52 x 38,5 µg
	Konsolidierung				
	3. - 5. Zyklus: Tag 1 - 28: 28 µg/Tag	28 µg	1 x 38,5 µg	84	84 x 38,5 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten infrage)					
Inotuzumab Ozogamicin	Zyklus 1: Tag 1 0,8 mg/m^2 = 1,5 mg Tag 8 und 15: 0,5 mg/m^2 = 1 mg Zyklus 2:	Zyklus 1: Tag 1 0,8 mg/m^2 = 1,5 mg Tag 8 und 15: 0,5 mg/m^2 = 1 mg Zyklus 2:	Zyklus 1: 4 x 1 mg Zyklus 2	6 - 18	7 x 1 mg – 23 x 1 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
	0,5 mg/m^2 = 1 mg <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1 0,8 mg/m^2 = 1,5 mg Tag 8 und 15: 0,5 mg/m2 = 1 mg	0,5 mg/m^2 = 1 mg <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1 0,8 mg/m^2 = 1,5 mg Tag 8 und 15: 0,5 mg/m^2 = 1 mg	3 x 1 mg <u>Zyklus 3 – 6:</u> 4 x 1 mg		
Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid[6, 7]					
Clofarabin	10 mg/m^2 = 19,2 mg	19,2 mg	1 x 20 mg	4 - 8	4 x 20 mg - 8 x 20 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m^2 = 1 152 mg	1 152 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg	4 - 8	4 x 1 000 mg + 4 x 200 mg - 8 x 1 000 mg + 8 x 200 mg
Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid[6, 7]					
Clofarabin	40 mg/m^2 = 76,8 mg	76,8 mg	4 x 20 mg	5 - 10	20 x 20 mg - 40 x 20 mg
Cyclophosphamid	400 mg/m^2 = 768 mg	768 mg	1 x 1 000 mg	5 - 10	5 x 1 000 mg - 10 x 1 000 mg
Etoposid	100 mg/m^2 = 192 mg	192 mg	1 x 200 mg	5 - 10	5 x 200 mg - 10 x 200 mg
Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin und G-CSF (FLAG-Ida)[6, 8, 9] + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten infrage)					
Idarubicin[11]	5 mg/m^2 = 9,6 mg - 10 mg/m^2 = 19,2 mg	9,6 mg – 19,2 mg	1 x 10 mg - 1 x 20 mg	2 - 4	2 x 10 mg - 4 x 20 mg
Fludarabin[11]	20 mg/m^2 = 38,4 mg	38,4 mg - 57,6 mg	1 x 50 mg - 2 x 50 mg	5 - 10	5 x 50 mg -

[11] Die Dosisspanne ergibt sich aus den unterschiedlichen Angaben für unter und über 55-jährige Patientinnen bzw. Patienten

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
	- 30 mg/m^2 = 57,6 mg				20 x 50 mg
Cytarabin[11]	1 g/m^2 = 1,92 g - 2 g/m^2 = 3,84 g	1,92 g - 3,84 g	1 x 2000 mg - 1 x 4 000 mg	5 - 10	5 x 2 000 mg - 10 x 4 000 mg
Filgrastim G-CSF	5 µg/kg = 391,5 µg	391,5 µg	1 x 48 Mio E.	22 - 36	22 x 48 Mio E. - 72 x 48 Mio E.
Rituximab	375 mg/m^2 = 720 mg	720 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1 - 2	1 x 500 mg + 3 x 100 mg - 2 x 500 mg + 6 x 100 mg
Standardinduktionstherapie gemäß GMALL Erwachsene; intensiv behandelbar und/oder < 55 Jahre + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)					
Induktionsphase I					
Rituximab	375 mg/m^2 = 720 mg	720 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	1 x 500 mg + 3 x 100 mg
Dexamethason	3,33 mg/m^2 = 6,39 mg	19,2 mg	12 x 1,5 mg + 3 x 0,5 mg	6	72 x 1,5 mg + 18 x 0,5 mg
Vincristin	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	3	3 x 2 mg
Daunorubicin	45 mg/m² = 86,4 mg	86,4 mg	5 x 20 mg	4	20 x 20 mg
PEG-Asparaginase	2000* U/m² = 3840 U	3840 U	1 x 3750 U	1	1 x 3750 U
Induktionsphase II					
Rituximab	375 mg/m^2 = 720 mg	720 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2	2 x 500 mg + 6 x 100 mg
Cyclophosphamid	1000 mg/m² = 1920 mg	1920 mg	2 x 1000 mg	2	4 x 1000 mg
Cytarabin	75 mg/m² = 144 mg	144 mg	2 x 40 mg + 1 x 100 mg	12	24 x 40 mg + 12 x 100 mg
Mercaptopurin	60 mg/m^2 = 115,2 mg	115,2 mg	3 x 50 mg	14	42 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Standardinduktionstherapie gemäß GMALL Erwachsene; dosisreduziert behandelbar und/oder > 55 Jahre + ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten in Frage)					
Induktionsphase I					
Rituximab	375 mg/m² = 720 mg	720 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	1 x 500 mg + 3 x 100 mg
Dexamethason	10 mg/m² = 19,2 mg	19,2 mg	1 x 20 mg	6	6 x 20 mg
Vincristin	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	2	2 x 1 mg
Idarubicin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	4	4 x 10 mg
Induktionsphase II					
Rituximab	375 mg/m² = 720 mg	720 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	1	1 x 500 mg + 3 x 100 mg
Cyclophosphamid	500 mg/m² = 960 mg	960 mg	1 x 1000 mg	2	2 x 1000 mg
Cytarabin	60 mg/m² = 115,2 mg	115,2 mg	3 x 40 mg	8	24 x 40 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Patientengruppe a) und b)

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	1 PLK	2 811,16 €	1,77 €	159,91 €	2 649,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Clofarabin 20 mg	1 IFK	1 589,00 €	0,00 €	0,00 €	1 890,91 €[12]
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	72,92 €	1,77 €	3,37 €	67,78 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	1 PIJ	34,95 €	1,77 €	1,27 €	31,91 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	149,29 €	1,77 €	7,60 €	139,92 €
Cytarabin 40 mg	10 ILO	36,12 €	1,77 €	1,14 €	33,21 €
Cytarabin 100 mg	10 ILO	49,65 €	1,77 €	1,78 €	46,10 €
Cytarabin 4 000 mg	1 IIL	158,75 €	1,77 €	6,96 €	150,02 €
Dasatinib 140 mg	30 FTA	828,10 €	1,77 €	38,73 €	787,60 €
Daunorubicin 20 mg	1 PII	40,47 €	1,77 €	1,58 €	37,12 €
Dexamethason 0,5 mg[13]	20 TAB	14,22 €	1,77 €	0,17€	12,28 €
Dexamethason 1,5 mg[13]	50 TAB	20,75 €	1,77 €	0,06 €	18,92 €
Dexamethason 1,5 mg[13]	100 TAB	29,83 €	1,77 €	1,40 €	26,66 €
Dexamethason 0,5 mg[13]	50 TAB	16,62 €	1,77 €	0,36 €	14,49 €
Dexamethason 0,5 mg[13]	100 TAB	20,23 €	1,77 €	0,64 €	17,82 €
Dexamethason 20 mg[13]	10 ILO	28,87 €	1,77 €	0,00 €	27,10 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	82,67 €	1,77 €	3,35 €	77,55 €
Filgrastim 48 000 000 E.[13]	5 FER	474,30 €	1,77 €	36,56 €	435,97 €
Fludarabin 50 mg	5 KII	551,62 €	1,77 €	25,60 €	524,25 €
Idarubicin 10 mg	1 ILO	347,37 €	1,77 €	15,91 €	329,69 €
Idarubicin 20 mg	1 IFK	679,13 €	1,77 €	31,66 €	645,70 €
Mercaptopurin 50 mg	25 TAB	27,39 €	2,77 €	0,73 €	23,89 €
Pegaspargase 3750 I.E.	1 PII	2 819,78 €	1,77 €	841,63 €	1 976,38 €
Ponatinib 30 mg	30 FTA	6 694,83 €	1,77 €	379,01 €	6 314,05 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 620,15 €	1,77 €	89,19 €	1 529,19 €
Rituximab 100 mg	1 IFK	331,74 €	1,77 €	17,70 €	312,27 €
Vincristin 1 mg	1 DFL	25,53 €	1,77 €	1,34 €	22,42 €
Vincristin 2 mg	1 DFL	39,82 €	1,77 €	2,23 €	35,82 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL/ILO = Injektions-/Infusionslösung; KII = Konzentrat z. Herst. einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; TAB = Tabletten.					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2026

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

[12] Clofarabin ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

[13] Festbetrag

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Februar 2026 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 26. Mai 2026 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Blinatumomab beim GBA eingereicht.

Der GBA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juni 2026 in Verbindung mit dem Beschluss des GBA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Blinatumomab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem GBA am 28. August 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2026 auf den Internetseiten des GBA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Oktober 2026 statt.

Mit Schreiben vom 6. Oktober 2026 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem GBA am 30. Oktober 2026 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. November 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. November 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2026	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. September 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Oktober 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Oktober 2026 3. November 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. November 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. November 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Dr. Optendrenk