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, Erwachsene, MRD-positiv, Ph-, CD19+)

Vom 19. November 2026

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 3

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blincyto) gemäß Fachinformation ... 3

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie ... 4

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ... 10

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung ... 11

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 12

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 12

2.4 Therapiekosten ... 13

3. Bürokratiekostenermittlung ... 22

4. Verfahrensablauf ... 22

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. Blinatumomab 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. August 2019 hat der GBA über die Nutzenbewertung von Blinatumomab im Anwendungsgebiet „Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %.“ 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. 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:

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 Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.11.2026):

Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf Erwachsene in zweiter kompletter Remission. Die Bewertung der Patientengruppe der Erwachsenen in erster kompletter Remission ist Bestandteil des Beschlusses zu Blinatumomab im Anwendungsgebiet „Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie“ vom 19. November 2026.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten infrage),
- 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 infrage) und
- allogene Stammzelltransplantation

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 B-Zell-Vorläufer ALL in zweiter Remission die Chemotherapeutika Asparaginase, Amsacrin, Crisantaspase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Daunorubicin, Doxorubicin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pegaspargase, Thioguanin, Vincristin, Vindesin, die Glukokortikoide Dexamethason, Prednison und Prednisolon sowie der Antikörper Inotuzumab Ozogamicin und die CAR-T-Zelltherapien Brexucabtagen Autoleucel, Tisagenlecleucel und Obecabtagen Autoleucel zur Verfügung. Die Wirkstoffe Inotuzumab Ozogamicin, Brexucabtagen Autoleucel, Tisagenlecleucel und Obecabtagen Autoleucel sind explizit zur Behandlung der refraktären oder rezidivierten ALL zugelassen.

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 (Philadelphia-Chromosom-negativ) – Beschlüsse vom 7. Dezember 2017 und 15. August 2019
- Inotuzumab Ozogamicin – Beschluss vom 18. Januar 2018

<u>Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:</u> 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 gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der German Multicenter Study Group ALL (GMALL) 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 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.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde erläutert, dass es sich beim vorliegenden Anwendungsgebiet der Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 % um eine komplexe Therapiesituation handelt. Die Stellungnehmenden führen aus, dass das Auftreten von MRD nach erfolgreicher Vortherapie Anlass für die Einleitung einer umfassenden Therapiemodifikation ist, da bei den betreffenden Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie-Refraktärität vorliegt.

[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).

In der schriftlichen Äußerung der DGHO wird Blinatumomab als Standard in dieser Therapiesituation aufgeführt.

Blinatumomab kommt 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.

Für Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer B-ALL in zweiter kompletter Remission lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz sowie der schriftlichen Äußerung der DGHO bei Nichtberücksichtigung von Blinatumomab keine Standardtherapie ableiten, die regelhaft zu präferieren wäre.

Die DGHO ergänzt in ihrer schriftlichen Äußerung, dass im Fall von Kontraindikationen und / oder Rezidiv nach Blinatumomab-basierter Therapie alternative Immuntherapien erwogen werden, z.B. Inotuzumab Ozogamicin im MRD-Setting.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens begründen die klinischen Expertinnen und Experten den Einsatz von Immuntherapien und damit den Wechsel der Therapiestrategie mit einer vorliegenden Chemotherapie-Refraktärität bei Patientinnen und Patienten mit persistierender MRD-Positivität nach Standardchemotherapie.

In den herangezogenen Leitlinien werden zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit Rezidiv verschiedene Monotherapien genannt. Hierzu zählen: Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, Tisagenlecleucel, Brexucabtagen Autoleucel sowie Obecabtagen autoleucel.

Inotuzumab Ozogamicin wird von der GMALL als weitere Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen. Inotuzumab Ozogamicin ist für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL zugelassen. Für Inotuzumab Ozogamicin wurde im Rahmen der Nutzenbewertung für Orphan Drugs mit Beschluss vom 18. Januar 2018 ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund der Chemotherapie-Refraktärität der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet empfehlen die Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens einen Wechsel des Wirkprinzips hin zu einer Immuntherapie. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet der Einsatz von Blinatumomab nicht infrage kommt, stellt Inotuzumab Ozogamicin die verbleibende therapeutische Option für eine Immuntherapie dar. Daher wird Inotuzumab Ozogamicin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 (Beschluss 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 CAR-T-Zelltherapien erst in späteren Therapielinien

nach Versagen multipler Vortherapien eingesetzt. In der Gesamtschau werden die CAR-T-Zelltherapien daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde auch zum Stellenwert einer erneuten Chemotherapie bei vorliegender MRD-Persistenz ausgeführt, die insbesondere vor der Verfügbarkeit von Blinatumomab eine Rolle spielte. Hierzu wird auf die Fortsetzung der Chemotherapie verwiesen. In der mündlichen Anhörung wurde weiter beschrieben, dass bei den Patientinnen und Patienten mit MRD-Positivität interveniert wird, bevor sie ein volles Rezidiv haben, auch wenn sie hämatologisch eigentlich noch formal in kompletter Remission sind.

In den aktuellen vorliegenden internationalen Leitlinien werden bei persistierender MRD auf Therapieempfehlungen für die rezidivierte oder refraktäre Therapiesituation abgestellt und verschiedene Polychemotherapien genannt.

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 Chemotherapiekombinationen, die in dieser Form in der deutschen Versorgung nicht vorkommen.

Nach den Ausführungen der Fachgesellschaften im Stellungnahmeverfahren ist die Fortsetzung der Standardchemotherapie aufgrund der Chemotherapie-Refraktärität mit einem hohem Rezidivrisiko verbunden.

In den Empfehlungen der GMALL zum Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukämie werden als weitere Salvageoptionen folgende Ausweichregime aufgeführt:

- Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid
- Clofarabin/Cyclophosphamid
- FLAG-Ida $\pm$ Rituximab

Die Wirkstoffe Etoposid, Fludarabin, G-CSF und Idarubicin sind nicht für die Behandlung der ALL zugelassen. Der Wirkstoff Clofarabin ist nur für die Behandlung von ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten zugelassen. Aufgrund der Refraktärität gegenüber der Standardchemotherapie und der Stellungnahmen der klinischen Expertinnen und Experten, dass die in den internationalen Leitlinien empfohlenen Chemotherapieregime nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen, ist festzustellen, dass der Einsatz der Polychemotherapie-Regime FLAG-Ida und Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid sowie Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid laut GMALL im deutschen Versorgungskontext medizinisch notwendig ist.

Somit ist auf Basis des Standes der medizinischen Erkenntnisse für die betrachtete Patientengruppe der zulassungsüberschreitende Einsatz der Chemotherapie-Ausweichoptionen laut GMALL gegenüber den zugelassenen Polychemotherapie-Regimen regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

Laut vorliegender Evidenz kommt für geeignete Patientinnen und Patienten in der zweiten kompletten Remission eine allogene Transplantation infrage, falls sie noch nicht im Rahmen der ersten Remission durchgeführt wurde.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde hinsichtlich einer allogenen Stammzelltransplantation ausgeführt, dass diese bei MRD-Positivität mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht.

Zusammenfassend betrachtet es der GBA als sachgerecht für die Therapiesituation, bei der keine Therapieoptionen mit hinreichender Aussicht auf Induktion einer molekularen Remission (MRD-Negativität) zur Verfügung stehen, die allogene Stammzelltransplantation als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Insgesamt bestimmt der GBA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Inotuzumab Ozogamicin, Chemotherapie-Ausweichoptionen laut GMALL und einer allogenen Stammzelltransplantation.

Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Zeitpunkts des Rezidivs, des Krankheitsverlaufs, des Alters, der Komorbiditäten, der Organfunktion und des Allgemeinzustands getroffen.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass Patientinnen und Patienten in erster kompletter Remission vollständig von dem Anwendungsgebiet von Blinatumomab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie umfasst sind. Die Bewertung dieser Patientengruppe ist somit Bestandteil des Beschlusses zu Blinatumomab im Anwendungsgebiet „Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie“ vom 19. November 2026.

Aus diesem Grund bezieht sich der vorliegende Beschluss über die Nutzenbewertung von Blinatumomab ausschließlich auf die folgende Patientengruppe: „Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %“.

In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe wurde eine individualisierte Therapie festgelegt, die unterschiedliche Polychemotherapie-Regime – bestehend aus den Wirkstoffen Cyclophosphamid, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pegaspargase, Prednison und Vincristin – sowie die CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Brexucabtagen Autoleucel umfasst.

Dies entspricht laut den Stellungnahmen der klinischen Expertinnen und Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren jedoch nicht der regelhaften Versorgungssituation. Die Klinikerinnen und Kliniker führen dazu aus, dass die aufgeführten Polychemotherapie-Regime aufgrund bestimmter Bestandteile nicht in

der deutschen Versorgung eingesetzt und die CAR-T-Zell-Therapie erst in späteren Therapielinien nach Versagen multipler Vortherapien 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.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab bleibt von dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unberührt.

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:

<u>Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %</u>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studien zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer deskriptiv Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie BLAST ergänzend dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Studie BLAST (MT103-203)

Bei der Studie BLAST handelt es sich um eine offene, multizentrische einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung von Blinatumomab bei Erwachsenen mit MRD-positiver Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL.

Die Studie wurde im Zeitraum von November 2010 bis Januar 2019 in 75 Studienzentren in 11 Ländern in Europa durchgeführt.

In der Studie wurden chemotherapeutisch vorbehandelte erwachsene Patienten mit B-Vorläufer ALL in kompletter hämatologischer Remission (< 5 % Blasten im Knochenmark), aber mit molekularer Resterkrankung (entsprechend ≥ 10^{-3} Zellen mindestens zwei Wochen nach der letzten systemischen Chemotherapie) untersucht.

Nach einer 3-wöchigen Screening-Phase erhielten die Patientinnen und Patienten 1 bis 4 Behandlungszyklen, bestehend jeweils aus einer 28-tägigen Blinatumomab-Dauerinfusion, gefolgt von einem zweiwöchigen behandlungsfreien Intervall. Patientinnen und Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation infrage kamen und für die ein Spender vorlag, konnten im Anschluss transplantiert werden. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten (77,6 %) wurde einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier deskriptiv Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, MRD-Remission und Sicherheit (Nebenwirkungsprofil) vor.

Die Studie BLAST ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Blinatumomab geeignet. Es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ein Zusatznutzen von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %, ist somit nicht belegt.

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 Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom GBA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen – darunter Inotuzumab Ozogamicin, Chemotherapie-Ausweichoptionen laut GMALL sowie die allogene Stammzelltransplantation – bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Blinatumomab legt der pharmazeutische Unternehmer deskriptiv Ergebnisse aus der einarmigen Zulassungsstudie BLAST ergänzend vor, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie BLAST keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Blinatumomab geeignet. Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Ein Zusatznutzen von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %, ist somit nicht belegt.

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

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

Der GBA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zur Patientengruppe „Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %“. Diese sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

Diese Unsicherheiten betreffen die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quellen für die Ermittlung der Anteilswerte sowie die vom pharmazeutischen Unternehmer betrachteten Patientinnen und Patienten der Zielpopulation.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bewegt sich in einer vergleichbaren Größenordnung wie im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab (Beschluss vom 15. August 2019) im selben Anwendungsgebiet.

Insgesamt liegen die Patientenzahlen trotz der Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung. Die aktuelle, vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl ist hierbei vorzuziehen, da sie auf aktuelleren Daten basiert.

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: 3. November 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 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 täglich 28 µg. Die Dauer jedes Zyklus beträgt 42 Tage. Laut Fachinformation erfolgt 1 Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 weiteren Zyklen als Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab.

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.

Für Inotuzumab Ozogamicin wurden die Angaben der Fachinformation als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Zur Kostendarstellung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die empfohlenen (Tages)-Dosen der Konsensus-Empfehlung der German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL)[4] herangezogen. Weitere für die Kostenberechnung notwendige Angaben wurden den gekennzeichneten Publikationen entnommen.

Bei den Chemotherapien zur Salvage-Therapie handelt es sich um abzugrenzende Therapiekonzepte zum Erreichen einer molekularen 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.

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2026 (4 570,64 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (ab dem 28. März 2024: 250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

[4] 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

Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	Induktion:			
	kontinuierlich an Tag 1 - 28 eines 42-Tage-Zyklus	1	28	28
	Konsolidierung:			
	kontinuierlich an Tag 1 - 28 eines 42-Tage-Zyklus	0 - 3	28	0 - 84
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von: – Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten infrage), – 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 infrage) und – allogene Stammzelltransplantation				
Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten infrage)				
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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid[4, 5]				
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[4, 6]				
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
Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin und G-CSF (FLAG-Ida) [4,7, 8] + 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

[5] Zeidan AM, Ricklis RM, Carraway HE, Yun HD, Greer JM, Smith BD, et al. Phase 1 dose-escalation trial of clofarabine followed by escalating dose of fractionated cyclophosphamide in adults with relapsed or refractory acute leukaemias. British journal of haematology. 2012;158(2):198-207 Phase 1 Dose- Escalation Trial of Clofarabine Followed by Escalating Dose of Fractionated Cyclophosphamide in Adults with Relapsed or Refractory Acute Leukaemias - PMC

[6] Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. Blood 2011;118:60436049.

[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

[8] 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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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
Allogene Stammzelltransplantation				
Stammzellenent-nahme/Bezug	einmalig		nicht bezifferbar	
Allogene Stammzelltrans-plantation	einmalig		32,9 – 35,0 (mittlere Verweildauer)	32,9 – 35,0

Verbrauch:

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

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[9] (durchschnittliche Körpergröße: 1,73 m, durchschnittliches Körpergewicht: 78,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,92 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

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: 28 µg/Tag	28 µg	1 x 38,5 µg	28	28 x 38,5 µg
	Konsolidierung				
	2. - 4. Zyklus: 28 µg/Tag	28 µg	1 x 38,5 µg	0 - 84	0 x 38,5 µg – 84 x 38,5 µg

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von: – Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten infrage), – 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 infrage) und – allogene Stammzelltransplantation					
Inotuzumab Ozogamicin (kommt nur für CD22-positive Patientinnen und Patienten infrage)					
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
Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid[4, 5]					
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 -

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
					8 x 1 000 mg + 8 x 200 mg
Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid[4, 6]					
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)[4, 7, 8]+ ggf. Rituximab (kommt nur für CD20-positive Patientinnen und Patienten infrage),					
Idarubicin[10]	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[10]	20 mg/m^2 = 38,4 mg - 30 mg/m^2 = 57,6 mg	38,4 mg - 57,6 mg	1 x 50 mg 2 x 50 mg	5 - 10	5 x 50 mg - 20 x 50 mg
Cytarabin[10]	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 - 72	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 -

[10] 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/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
					2 x 500 mg + 6 x 100 mg
Allogene Stammzelltransplantation					
Stammzell-entnahme/Bezug	einmalig				
Allogene Stammzelltransplantation	einmalig				

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:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apothekenab gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab 38,5 µg	1 PLK	2 811,16 €	1,77 €	159,91 €	2 649,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Clofarabin 20 mg	1 IFK	1 589,00 €	0,00 €	0,00 €	1 890,91 €[11]
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 2 000 mg	1 IIL	77,84 €	1,77 €	3,12 €	72,95 €
Cytarabin 4 000 mg	1 IIL	158,75 €	1,77 €	6,96 €	150,02 €

[11] 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apothekenab gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Etoposid 200 mg	1 IFK	82,67 €	1,77 €	3,35 €	77,55 €
Filgrastim 48 000 000 E.[12]	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 IFK	347,37 €	1,77 €	15,91 €	329,69 €
Idarubicin 20 mg	1 IFK	679,13 €	1,77 €	31,66 €	645,70 €
Inotuzumab Ozogamicin 1 mg	1 PIK	11 702,58 €	1,77 €	0,00 €	11 700,81 €
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 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; IFK = Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung; IIL = Injektions-/Infusionslösung, KII = Konzentrat z. Herst. einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; PLK = Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; TAB = Tabletten;					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2026

Stationäre Behandlungen:

Für die DRG Z42Z und Z43Z beziehungsweise das ZE2026-35 sind gemäß Fallpauschalenkatalog krankenhausindividuelle Entgelte nach § 6 Absatz 1 Satz 1 Krankenhausentgeltgesetz zu vereinbaren. Die Kosten sind daher nicht abschließend bezifferbar.

Be-rech-nungs-jahr	DRG	Mitt-lere Ver-weil-dauer [d]	DRG-Bewer-tungs-relation (Haupt-abtei-lung)	Bundes-basisfall-wert	Pflege-erlös-bewer-tungs-relation	Pflege-ent-gelt-wert	Fallpau-schalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpau-schalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Allogene Stammzelltransplantation									
Stammzellentnahme/Bezug									
2026	Z42Z	Nicht bezifferbar							
oder									
2026	Z43Z	Nicht bezifferbar							
oder									
2026	ZE2026-35	Nicht bezifferbar							
Stammzelltransplantation									
2026	A04E	32,9	8,255	4 570,64 €	1,6568	250 €	37 730,63 €	13 627,18 €	51 357,81 €
oder									
2026	A04D	35	9,304	4 570,64 €	1,7444	250 €	42 525,23 €	15 263,50 €	57 788,73 €

[12] Festbetrag

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 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.

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 24. 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 29. Mai 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 27. 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.

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
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