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, Ph-, CD19+, rezidiviert / refraktär, nach ≥ 2 Vortherapien oder nach allogener Stammzelltransplantation, Kinder ≥ 1 Monat)

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 ... 11

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 ... 32

4. Verfahrensablauf ... 32

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. August 2019 hat der GBA über die Nutzenbewertung von Blinatumomab im Anwendungsgebiet „Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach Stammzelltransplantation rezidiviert ist.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

In seiner Sitzung am 21. August 2025 hat der GBA über die Nutzenbewertung von Blinatumomab im Anwendungsgebiet „Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener Stammzelltransplantation rezidiviert ist.“ 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 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 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 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19 positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

<u>Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiviert ist</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Blinatumomab als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Tisagenlecleucel,
- Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid,
- Cytarabin, Fludarabin, G-CSF + Idarubicin (FLAG-Ida) und
- Induktions- und Konsolidierungschemotherapie-Regime gemäß dem ALL-REZ-BFM-Protokoll[2]:
  - eine Induktionstherapie bestehend aus:
    - Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, L-Asparaginase **(F1)** gefolgt von
    - Dexamethason, Vincristin, Cytarabin, L-Asparaginase **(F2)**
  - gefolgt von einer Konsolidierungstherapie bestehend aus:
    - Dexamethason, Vincristin, Idarubicin, L-Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Thioguanin **(Protokoll II-IDA)**

[2] ALL-REZ BFM 2002 Protocol Overview | PDF | Chemotherapy | Therapy

in Abhängigkeit von der Risikogruppe ggf. gefolgt von weiteren Konsolidierungsregimen mit

- L-Asparaginase, Dexamethason, Mercaptopurin, Vincristin, Methotrexat, Cytarabin **(R1)** und
- L-Asparaginase, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Thioguanin, Vindesin, Methotrexat **(R2)**

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.

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet neben Blinatumomab die Wirkstoffe Asparaginase, Clofarabine, Crisantaspase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pegaspargase, Tioguanin, Vincristin, Vindesin, Dexamethason, Prednison und Prednisolon, Filgrastim, Lenograstim sowie Tisagenlecleucel zur Verfügung.

zu 2. Als nichtmedikamentöse Behandlungen kommen in der vorliegenden Indikation grundsätzlich eine Strahlentherapie (prophylaktische Schädelbestrahlung) sowie eine allogene Stammzelltransplantation infrage.

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

- Blinatumomab (Philadelphia-Chromosom-negativ) – Beschluss vom 15. August 2019
- Blinatumomab (Kinder im Alter von 1 bis 18 Jahre) – Beschluss vom 20. Januar 2022
- Blinatumomab (Philadelphia-Chromosom-negativ) – Beschlüsse vom 21. August 2025
- Tisagenlecleucel – Beschluss vom 15. Februar 2024

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind:

- Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen – Beschluss gültig bis 1. Juli 2021 (verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 SGB V)

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“).

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.

Für die Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten.

Hinsichtlich der Therapieoptionen der B-Zell Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie bei Kindern ist die vorliegende Evidenz insgesamt limitiert. Die in der Evidenzsynopse abgebildete Leitlinie[3] erfüllt nicht gänzlich die methodischen Gütekriterien, welche an die Erstellung von Leitlinien gerichtet werden, wird jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.

Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die nach vorangegangener alloHSZT rezidiviert ist oder refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist (mehrfach rezidiviert), sollte gemäß vorliegender Evidenz eine systemische Chemotherapie, eine Behandlung mit Blinatumomab, Tisagenlecleucel oder Inotuzumab ozogamazin durchgeführt werden.

Für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet steht entsprechend der Zulassung Blinatumomab als Monotherapie zur Verfügung. Entsprechend § 6 Nummer 2 Satz 2 AM-NutzenV ist für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Aus diesem Grund kommt Blinatumomab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Bei dem Wirkstoff Inotuzumab ozogamazin handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 6. Mai 2026) und durchläuft derzeit das Nutzenbewertungsverfahren im GBA. Der therapeutische Stellenwert von Inotuzumab ozogamazin kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Inotuzumab ozogamazin wird daher für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Behandlung mit CAR-T-Zelltherapie, konkret mit Tisagenlecleucel, stellt entsprechend der NCCN-Leitlinie eine Therapieoption für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidivierter ALL dar. Tisagenlecleucel kommt entsprechend der Zulassung für Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung oder einem Rezidiv nach Transplantation oder mindestens 2 vorhergehender Therapien in Betracht. Für Tisagenlecleucel wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Februar 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Zudem haben die klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren bestätigt, dass Tisagenlecleucel entsprechend seiner Zulassung in der Versorgung bei Rezidiven nach Transplantation oder bei zweiten oder späteren Rezidiven eingesetzt wird. In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers wird die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel daher als geeigneter Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Hinsichtlich der systemischen Chemotherapie gehen aus der NCCN-Leitlinie spezialisierte Studienprotokolle und Therapieregime zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit rezidivierter akuter lymphatischer Leukämie hervor. Dabei handelt es sich laut vorliegender Evidenz um Therapieregime aus den Studien ALL-REZ BFM 90,

[3] **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Pediatric acute lymphoblastic leukemia,vers. 01.26 [online]. 08.2025. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 17.12.2025]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf.

COG AALL01P2, COG AALL07P1, UKALL R3 sowie um Clofarabin-basierte, Fludarabin-basierte und Venetoclax-basierte Regime. Diese Protokolle zielen darauf ab, durch intensive, risikoadaptierte Chemotherapie und teilweise anschließende Stammzelltransplantation (HSCT) eine weitere, dauerhafte Remission zu erreichen. Bei den Protokollen COG AALL01P2 und COG AALL07P1 handelt es sich um die entsprechenden Chemotherapien der US-amerikanischen Children Oncology Group (COG). Das UKALL R3-Protokoll ist ein englisches, standardisiertes intensiviertes Reinduktions-Chemotherapie-Protokoll, dass bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) angewendet wird. Das ALL-REZ BFM-Protokoll ist ein medizinisches Behandlungskonzept zur Therapie von Rezidiven einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) mit unter anderem risikoadaptierten Chemotherapien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Die Aufnahme der pädiatrischen Patientinnen und Patienten in die fünfte konsekutive ALL-Rezidiv-Studie (ALL-REZ BFM 2002[2]) wurde 2012 beendet. Diese letzte Studie ALL-REZ BFM 2002 prüfte in einem randomisierten Design, ob eine Blocktherapie (R-Blöcke) oder eine kontinuierliche Chemotherapie (Protokoll II-IDA) als Konsolidierungstherapie geeigneter zum Erhalt einer kompletten Remission sowie zur Reduktion von minimaler residueller Tumorlast ist. Darüber hinaus wurde die Toxizität beider Strategien verglichen. Im Ergebnis wurde Protokoll II-IDA als weitere Konsolidierungstherapie ersetzend für einige R-Blöcke eingeführt in die Gesamtstrategie des ALL REZ BFM 2002 Protokolls.

Die klinischen Experten haben im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass die in der NCCN-Leitlinie benannten englischen und amerikanischen Protokolle dem ALL-REZ-BFM-Protokoll aus dem deutschen Versorgungskontext sehr ähnlich sind. Daher werden die im ALL-REZ-BFM-Protokoll abgebildeten Chemotherapien zur Behandlung von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Im Rahmen des ALL REZ BFM-Protokolls werden für die Induktionstherapie 2 Chemotherapieblöcke (F1 und F2) sowie zur Konsolidierung Protokoll II-Ida und im Anschluss risikoadaptiert und alternierend die Blöcke R1 und R2 eingesetzt. Daher werden im Rahmen der individualisierten Therapie unter den Chemotherapien des ALL REZ-BFM-Protokolls die Blöcke F1 und F2 zur Induktion, Protokoll II-Ida sowie die Blöcke R1 und R2 zur Konsolidierung als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Hinsichtlich der in den Blöcken F1, F2 und Protokoll II-Ida eingesetzten L-Asparaginase wird im ALL-REZ-BFM-Protokoll ausgeführt, dass jeweils die native Form einzusetzen ist. Die alternativ benannte Pegaspargase sollte nur bei Überempfindlichkeit gegenüber der nativen Form angewendet werden. Daher wird davon ausgegangen, dass in der Regel L-Asparaginase angewendet wird und entsprechend jeweils allein L-Asparaginase in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Darüber hinaus kann nach Aussagen der Kliniker in der mündlichen Anhörung für einige refraktäre pädiatrische Patientinnen und Patienten nach der ersten Behandlung mit Chemotherapie (also nicht nach alloSZT) eine alleinige Behandlung mit einem Chemotherapieblock FLAG-IDA oder mit einem Chemotherapieblock Clofarabin/Cyclophosphamid/Etoposid ausreichend sein, um diese Patientinnen und Patienten in Remission zu bringen und falls möglich anschließend einer alloSZT zuzuführen. Daher werden auch diese beiden Chemotherapieblöcke als systemische Chemotherapien in die individualisierte Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgenommen.

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell im Anschluss an eine remissionsinduzierende Therapie infrage kommt. Vom GBA wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird.

Zusammenfassend lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet kein einheitlicher Behandlungsstandard definieren. Die vorliegende Leitlinie und die Fachgesellschaften verweisen auf eine individualisierte Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei der MRD-Status, die Vortherapie, der Allgemeinzustand und das Alter bei der Wahl der Therapie eine zentrale Rolle spielen. Daher wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel und systemischer Chemotherapie mit den oben genannten Therapieregimen unter Berücksichtigung des MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Einzelne Wirkstoffe der genannten systemischen Chemotherapien sind jedoch in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen bzw. gibt es kein Arzneimittel, welches eine Zulassung konkret im Rahmen dieser Protokolle aufweist. Das betrifft die Chemotherapieregime:

- Dexamethason, Vincristin, Idarubicin, L-Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Thioguanin [2] **(Protokoll II-IDA aus ALL-REZ BFM 2002)**
- L-Asparaginase, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Thioguanin, Vindesin, Methotrexat[2] (**Regime 2 (R2) aus ALL-REZ BFM 2002)**
- Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid[4,5] **(Clofarabin-basiertes Regime)**
- Cytarabin, Fludarabin, G-CSF + Idarubicin (FLAG-Ida) [6] **(Fludarabin-basiertes Regime)**

Aus den obigen Ausführungen wird deutlich, dass verschiedene Chemotherapie-schemata notwendig sind, um alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet behandeln zu können. Ein Chemotherapieschema, welches als Therapiestandard für alle pädiatrischen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft in Betracht kommt, lässt sich demnach nicht ableiten. Die zuvor genannten zulassungsüberschreitendenden Behandlungsprotokolle zählen gemäß der Evidenz[3] und der Stellungnahme der Kliniker zum Therapiestandard.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets bei Kindern im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nr. 3 AM-NutzenV.

[4] 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.

[5] Miano M, Pistorio A, Putti MC, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. Leuk Lymphoma 2012;53:1693-1698.

[6] 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.

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie war eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel und einer systemischen Chemotherapie mit Chemotherapieregimen aus den Studien AIEOP-BFM-REZ, ALL-REZ BFM 90, COG ALL01P2, UKALL R3, COG AALL07P1 sowie mit Clofarbin-, Fludarabin- und Venetoclax-basierte Regimen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass hinsichtlich der Chemotherapien im deutschen Versorgungskontext die Induktions- und Konsolidierungschemotherapien entsprechend des ALL REZ BFM-Protokolls sowie speziell für die refraktären pädiatrischen Patientinnen und Patienten die Chemotherapieregime FLAG-Ida und Clofarabin-haltige Chemotherapie eingesetzt werden.

Aus diesem Grund erachtet der GBA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Dementsprechend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel und einer systemischen Chemotherapie mit den Induktions- und Konsolidierungschemotherapien des ALL-REZ-BFM-Protokolls sowie mit dem FLAG-Ida-und dem Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid-Chemotherapieregime unter Berücksichtigung von MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab als Monotherapie 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:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Dossier ausschließlich die Zulassungsstudie MT103-205[7] sowie die im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Ergebnisse aus der Studie TOWER und einer gepoolten historischen Kontrollkohorte[8]. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die beschriebenen Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Blinatumomab als Monotherapie bei pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiviert ist, heran.

Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte ebenfalls keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden.

Fazit

Insgesamt liegen somit keine geeigneten Daten zum Vergleich von Blinatumomab mit der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Blinatumomab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung von Blinatumomab (Blincyto) aufgrund der Überschreitung der 30-Mio.-Euro Umsatzgrenze.

Blinatumomab wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet

„Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19 positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom GBA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel und einer systemischen Chemotherapie mit verschiedenen Chemotherapieregimen bestimmt. Dabei wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung von MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters getroffen.

[7] von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2016; 34(36): 4381-4389. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301.

[8] Amgen. Blinatumomab (BLINCYTO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/468/#dossier.

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Dossier ausschließlich die Zulassungsstudie MT103-205[7] sowie die im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Ergebnisse aus der Studie TOWER und einer gepoolten historischen Kontrollkohorte[8]. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die beschriebenen Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Blinatumomab als Monotherapie heran.

Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte ebenfalls keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden.

Insgesamt liegen somit keine geeigneten Daten zum Vergleich von Blinatumomab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, weshalb ein Zusatznutzen von Blinatumomab als Monotherapie nicht belegt ist.

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). Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahlen die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Angaben dort sind rechnerisch und methodisch nachvollziehbar. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist daher auf Grundlage der von ihm hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen trotz Unsicherheiten in der Größenordnung plausibel. Die maßgeblichen Gründe für die Unsicherheiten sind die fehlende Nachvollziehbarkeit von Angaben in herangezogener Sekundärliteratur und die Unklarheit über den Einschluss von Verstorbenen und Patientinnen und Patienten mit Refraktärität ab der zweiten Therapielinie.

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: 16. Juni 2026):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie 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 und Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der 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 zur Behandlung der Philadelphia-Chromosom-negativen, rezidivierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL über zwei Induktionszyklen bestehend aus 28 Behandlungstagen eingesetzt. Zwischen einzelnen Zyklen liegt jeweils ein 14-tägiges behandlungsfreies Intervall. Bei einer kompletten Remission bzw. kompletten Remission mit teilweiser hämatologischer Erholung nach 2 Zyklen kann sich auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung eine Konsolidierungstherapie für bis zu drei weitere Zyklen anschließen.

Blinatumomab wird als Dauerinfusion verabreicht. Eine 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 Patienten mit einem Körpergewicht unter 45 kg beträgt die tägliche Dosis an Tag 1 bis 7 des ersten Zyklus 5 µg/m²/Tag und an Tag 8 bis 28 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 bis 28 der nachfolgenden Zyklen 15 µg/m²/Tag. Patienten ab einem Körpergewicht von 45 kg erhalten an Tag 1 bis 7 des ersten Zyklus 9 µg/Tag und an Tag 8 bis 28 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 bis 28 der nachfolgenden Zyklen 28 µg/Tag.

Für die Kostenberechnung werden als Untergrenze die Körpermaße eines Kindes unter einem Jahr und als Obergrenze die eines 17-jähriges Kindes 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. Die durchschnittliche Körpergröße von unter 1-Jährigen beträgt 0,68 m und das durchschnittliche Körpergewicht 8,4 kg. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 0,38 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).[9] Die durchschnittliche Körpergröße von 17-Jährigen beträgt 1,74 m und das durchschnittliche Körpergewicht 67,9 kg. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,82 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Da es sich bei den Chemotherapien zur Induktion (Clofarabin/Cyclophosphamid/Etoposid und FLAG-Ida bei refraktären Patientinnen und Patienten) und zur Induktion und Konsolidierung (Chemotherapien nach dem ALL-REZ-BFM-Behandlungsprotokoll für die rezidivierten Patientinnen und Patienten) um abzugrenzende Therapiekonzepte zum Erreichen einer Remission handelt, an die sich weitere Maßnahmen (u. a. alloSZT) im Regelfall anschließen, wird hier eine begrenzte Behandlungsdauer angenommen.

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 vorliegend die Therapiekosten für die intrathekale Gabe nicht dargestellt.

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiviert ist

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	*Induktion*			
	kontinuierlich an Tag 1 - 28 eines 42-Tage-Zyklus	2	28	56
	ggf. Konsolidierung (max. 3 Zyklen)			
	kontinuierlich an Tag 1 - 28 eines 42-Tage-Zyklus	0 – 3	28	0 – 84
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • Tisagenlecleucel, • Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid[4,5], • Cytarabin, Fludarabin, G-CSF und Idarubicin (FLAG-Ida)[6] und • Induktions- und Konsolidierungschemotherapie-Regime gemäß dem ALL-REZ-BFM-Protokoll[2]: o eine Induktionstherapie bestehend aus: ▪ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, L-Asparaginase **(F1)** gefolgt von ▪ Dexamethason, Vincristin, Cytarabin, L-Asparaginase **(F2)** o gefolgt von einer Konsolidierungstherapie bestehend aus: ▪ Dexamethason, Vincristin, Idarubicin, L-Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Thioguanin **(Protokoll II-IDA)** in Abhängigkeit von der Risikogruppe ggf. gefolgt von weiteren Konsolidierungsregimen mit ▪ L-Asparaginase, Dexamethason, Mercaptopurin, Vincristin, Methotrexat, Cytarabin (R1) und				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
▪ L-Asparaginase, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Thioguanin, Vindesin, Methotrexat (R2)				
Tisagenlecleucel				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
systemische Chemotherapie:				
Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid				
Induktion				
Clofarabin	an Tag 1-5 eines 21 Tage-Zyklus	2	5	10
Cyclophosphamid	an Tag 1-5 eines 21 Tage-Zyklus	2	5	10
Etoposid	an Tag 1-5 eines 21 Tage-Zyklus	2	5	10
Cytarabin, Fludarabin, G-CSF und Idarubicin				
Cytarabin	an Tag 2 – 6 eines 28 - 42-Tage-Zyklus	1 - 2	5	5 - 10
Fludarabin	an Tag 2 – 6 eines 28 - 42-Tage-Zyklus	1 - 2	5	5 - 10
G-CSF (Filgrastim)	an Tag 1 – 7 eines 28 - 42-Tage-Zyklus	1 - 2	7	7 - 14
Idarubicin	an Tag 4 – 6 eines 28 - 42-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6
Polychemotherapie nach deutschem ALL -REZ-BFM-Protokoll:				
Induktionschemotherapien F1 und F2				
F1: Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, L-Asparaginase				
Dexamethason	5 Tage eines 14-Tage-Zyklus	1,0	5	5,0
Vincristin	an Tag 1 und 6 eines 14-Tage-Zyklus	1,0	2	2,0
Methotrexat	an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Asparaginase (E. coli)	an Tag 4 eines 14-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0
F2: Dexamethason, Vincristin, Cytarabin, L-Asparaginase				
Dexamethason	5 Tage eines 14-Tage-Zyklus	1,0	5	5,0
Vincristin	an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0
Cytarabin	an Tag 1 und 2 eines 14-Tage-Zyklus	1,0	2	2,0
Asparaginase (E. coli)	an Tag 4 eines 14-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0
Konsolidierungschemotherapien nach Protokoll II-IDA, zusätzlich für Patientinnen und Patienten der Risikogruppen S1 und S2 Konsolidierung mit: R1 gefolgt von R2 (alternierend angewendet: R1-R2 oder R1-R2-R1 oder R1-R2-R1-R2-R1)				
Protokoll II-IDA: Dexamethason, Vincristin, Idarubicin, L-Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Thioguanin				
Dexamethason	Tag 1 bis 23 eines 42-Tage-Zyklus	1	23	23
Vincristin	Tag 1, 8, 15 und 22 eines 42-Tage-Zyklus	1,0	4	4,0
Idarubicin	Tag 1, 8, 15 und 22 eines 42-Tage-Zyklus	1,0	4	4,0
Asparaginase (E. coli)	Tag 1,6, 11 und 16 eines 42-Tage-Zyklus	1,0	4	4,0
Cyclophosphamid	Tag 29 eines 42-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0
Cytarabin	Tag 31-34 und Tag 38-41 eines 42-Tage-Zyklus	1,0	8	8,0
Thioguanin	Tag 29-42 eines 42-Tage-Zyklus	1,0	14	14,0
R1: Dexamethason, Mercaptopurin, Vincristin, Methotrexat, Cytarabin, L-Asparaginase				
Dexamethason	Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	5	5,0
Mercaptopurin	Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	5	5,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Vincristin	Tag 1 und 6 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	2	2,0
Methotrexat	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0
Cytarabin	2 x an Tag 5 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0
Asparaginase (E. coli)	Tag 6 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0
R2: Dexamethason, Thioguanin, Vindesin, Methotrexat Ifosfamid, Daunorubicin, L-Asparaginase				
Dexamethason	Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	5	5,0
Thioguanin	Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	5	5,0
Vindesin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0
Methotrexat	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0
Ifosfamid	Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	5	5,0
Daunorubicin	Tag 5 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0
Asparaginase (E. coli)	Tag 6 eines 21-Tage-Zyklus	1,0	1	1,0

Verbrauch:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiviert ist

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	*Induktionstherapie*				
	Kinder < 1 Jahr				
	1. Zyklus: Tag 1 – 7: 5 µg/m²/Tag = 1,9 µg/Tag	1,9 µg	1 x 38,5 µg alle 96 Stunden	7	2 x 38,5 µg +
	1. Zyklus: Tag 8 – 28: 15 µg/m²/Tag = 5,7 µg/Tag	5,7 µg		21	6 x 38,5 µg +
	2. Zyklus: Tag 1 – 28: 15 µg /m²/Tag = 5,7 µg/Tag	5,7 µg	1 x 38,5 µg alle 96 Stunden	28	7 x 38,5 µg
	Jugendliche 17 Jahre				
	1. Zyklus: Tag 1 – 7: 9 µg/Tag	9 µg	1 x 38,5 µg alle 72 Stunden	7	3 x 38,5 µg +
	1. Zyklus: Tag 8 – 28: 28 µg/Tag	28 µg	1 x 38,5 µg alle 24 Stunden	21	21 x 38,5 µg +
	2. Zyklus: Tag 1 – 28: = 28 µg/Tag			28	28 x 38,5 µg
	ggf. Konsolidierungstherapie (max. 3 Zyklen)				
	Kinder < 1 Jahr				
	Zyklus 3 – 5 Tag 1 – 28: 15 µg/m²/Tag = 5,7 µg/Tag	5,7 µg	1 x 38,5 µg alle 96 Stunden	84	21 x 38,5 µg
	Jugendliche 17 Jahre				

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
	<u>Zyklus 3 – 5</u> Tag 1 – 28: = 28 µg/Tag	28 µg	1 x 38,5 µg alle 24 Stunden	84	84 x 38,5 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • Tisagenlecleucel, • Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid[4,5], • Cytarabin, Fludarabin, G-CSF und Idarubicin (FLAG-Ida)[6] und • Induktions- und Konsolidierungschemotherapie-Regime gemäß dem ALL-REZ-BFM-Protokoll[2]: o eine Induktionstherapie bestehend aus: ▪ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, L-Asparaginase **(F1)** gefolgt von ▪ Dexamethason, Vincristin, Cytarabin, L-Asparaginase **(F2)** o gefolgt von einer Konsolidierungstherapie bestehend aus: ▪ Dexamethason, Vincristin, Idarubicin, L-Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Thioguanin **(Protokoll II-IDA)** in Abhängigkeit von der Risikogruppe ggf. gefolgt von weiteren Konsolidierungsregimen mit ▪ L-Asparaginase, Dexamethason, Mercaptopurin, Vincristin, Methotrexat, Cytarabin (R1) und ▪ L-Asparaginase, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Thioguanin, Vindesin, Methotrexat (R2) –					
Tisagenlecleucel					
Tisagenlecleucel	Kinder < 1 Jahr				
	0,2 bis 5 x 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ kg	1,68 x 10^6 bis 4,2 x 10^7 CAR-pos. T-Zellen	1 oder mehrere Infusions-beutel	1,0	1 oder mehrere Infusionsbeutel
	Jugendliche 17 Jahre				
	0,1 bis 2,5 x 10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen	0,1 bis 2,5 x 10^8 CAR-positive lebens-	1 oder mehrere Infusions-beutel	1,0	1 oder mehrere Infusionsbeutel

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
		fähige T-Zellen			
systemische Chemotherapie:					
Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid					
Induktion					
Clofarabin	Kinder < 1 Jahr				
	40 mg/m² 15,2 mg	15,2 mg	1 x 20 mg	10,0	10 x 20 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	40 mg/m² 72,8 mg	72,8 mg	4 x 20 mg	10,0	40 x 20 mg
Cyclophosphamid	Kinder < 1 Jahr				
	440 mg/m² 167,2 mg	167,2 mg	1 x 200 mg	10,0	10 x 200 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	440 mg/m² 800,8 mg	800,8 mg	1 x 1 000 mg	10,0	10 x 1 000 mg
Etoposid	Kinder < 1 Jahr				
	100 mg/m² 38 mg	38 mg	1 x 100 mg	10,0	10 x 100 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	100 mg/m² 182 mg	182 mg	2 x 100 mg	10,0	20 x 100 mg
Cytarabin, Fludarabin, G-CSF und Idarubicin					
Cytarabin	Kinder < 1 Jahr				
	2 000 mg/m² 760 mg	760 mg	1 x 1 000 mg	5 – 10	5 x 1 000 mg – 10 x 1 000 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	2 000 mg/m² 3640mg	3 640 mg	2 x 2 000 mg	5 – 10	10 x 2 000 mg – 20 x 2 000 mg
Fludarabin	Kinder < 1 Jahr				
	30 mg/m²	11,4 mg	1 x 50 mg	5 – 10	5 x 50 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
	11,4 mg				– 10 x 50 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	30 mg/m² 54,6 mg	54,6 mg	2 x 50 mg	5 – 10	10 x 50 mg – 20 x 50 mg
G-CSF (Filgrastim)	Kinder < 1 Jahr				
	5 µg /kg 42 µg	42 µg	1 x 120 µg	7 – 14	7 x 120 µg – 14 x 120 µg
	Jugendliche 17 Jahre				
	5 µg /kg 339,5 µg	339,5 µg	1 x 120 µg + 1 x 300 µg	7 – 14	7 x 120 µg + 7 x 300 µg – 14 x 120 µg + 14 x 300 µg
Idarubicin	Kinder < 1 Jahr				
	8 mg/m² 3 mg	3 mg	1 x 5 mg	3 – 6	3 x 5 mg – 6 x 5 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	8 mg/m² 14,6 mg	14,6 mg	1 x 5 mg + 1 x 10 mg	3 – 6	3 x 5 mg + 3 x 10 mg – 6 x 5 mg + 6 x 10 mg
Polychemotherapie nach deutschem ALL -REZ-BFM-Protokoll:					
Induktionschemotherapien F1 und F2					
F1: Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, L-Asparaginase					
Dexamethason	Kinder < 1 Jahr				
	20 mg/m²/d 7,6 mg	7,6 mg	19 ml (≙ 7,6 mg)	5,0	95 ml (≙ 38 mg)
	Jugendliche 17 Jahre				
	20 mg/m²/d 36,4 mg	36,4 mg	1 x 20 mg + 2 x 8 mg	5,0	5 x 20 mg + 10 x 8 mg
Vincristin	Kinder < 1 Jahr				

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
	0,05 mg / kg KG 0,42 mg	0,42 mg	1 x 1 mg	2,0	2 x 1 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	1,5 mg/m²/d 2,73 mg (max. 2 mg)	2 mg	1 x 2 mg	2,0	2 x 2 mg
Methotrexat	Kinder < 1 Jahr				
	1 000 mg/m² = 380 mg	380 mg	1 x 500 mg	1,0	1 x 500 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	1 000 mg/m² = 1 820 mg	1 820 mg	2 x 1 000 mg	1,0	2 x 1 000 mg
Asparaginase (E. coli)	Kinder < 1 Jahr				
	10 000 I.E./m² 3 800 I.E.	3 800 I.E.	1 x 10 000 I.E.	1,0	1 x 10 000 I.E.
	Jugendliche 17 Jahre				
	10 000 I.E./m² 18 200 I.E.	18 200 I.E.	2 x 10 000 I.E.	1,0	2 x 10 000 I.E.
F2: Dexamethason, Vincristin, Cytarabin, L-Asparaginase					
Dexamethason	Kinder < 1 Jahr				
	20 mg/m²/d 7,6 mg	7,6 mg	19 ml (≙ 7,6 mg)	5,0	95 ml (≙ 38 mg)
	Jugendliche 17 Jahre				
	20 mg/m²/d 36,4 mg	36,4 mg	1 x 20 mg + 2 x 8 mg	5,0	5 x 20 mg + 10 x 8 mg
Vincristin	Kinder < 1 Jahr				
	0,05 mg / kg KG 0,42 mg	0,42 mg	1 x 1 mg	1,0	1 x 1 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	1,5 mg/m²/d 2,73 mg (max. 2 mg)	2 mg	1 x 2 mg	1,0	1 x 2 mg
Cytarabin	Kinder < 1 Jahr				
	2 x 3 000 mg/m²	2 280 mg	2 x 100 mg	2,0	4 x 100 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
	2 x 1 140 mg		+ 2 x 1 000 mg		+ 4 x 1 000 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	2 x 3 000 mg/m² 2 x 5 460 mg	10,92 g	1 x 10 000 mg + 1 x 1 000 mg	2,0	2 x 10 000 mg + 2 x 1 000 mg
Asparaginase (E. coli)	Kinder < 1 Jahr				
	10 000 I.E./m² 3 800 I.E.	3 800 I.E.	1 x 10 000 I.E.	1,0	1 x 10 000 I.E.
	Jugendliche 17 Jahre				
	10 000 I.E./m² 18 200 I.E.	18 200 I.E.	2 x 10 000 I.E.	1,0	2 x 10 000 I.E.
Konsolidierungschemotherapien					
Protokoll II-IDA: Dexamethason, Vincristin, Idarubicin, L-Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Thioguanin					
Dexamethason	Kinder < 1 Jahr				
	Tag 1 – 14: 6 mg/m²/d 2,28 mg	2,28 mg	5,7 ml (≙ 2,28 mg)	14,0	79,8 ml (≙ 28 mg)
	gefolgt von 3 mg/m²/d 1,14 mg an Tag 15 – 17	1,14 mg	2,8 ml (≙ 1,12 mg)	3,0	8,4 ml (≙ 3,36 mg)
	gefolgt von 1,5 mg/m² 0,6 mg an Tag 18 – 20	0,6 mg	1,5 ml (≙ 0,6 mg)	3,0	4,5 ml (≙ 1,8 mg)
	gefolgt von 0,75 mg/m² 0,3 mg an Tag 21 – 23	0,3 mg	0,7 ml (≙ 0,28 mg)	3,0	2,1 ml (≙ 0,84 mg)
	Jugendliche 17 Jahre				
	6 mg/m²/d 10,92 mg	10,92 mg	1 x 8 mg + 1 x 2 mg + 2 x 0,5 mg	14,0	14 x 8 mg + 14 x 2 mg + 28 x 0,5 mg
	gefolgt von 3 mg/m²/d	5,46 mg	1 x 4 mg + 1 x 1,5 mg	3,0	3 x 4 mg + 3 x 1,5 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
	5,46 mg				
	gefolgt von 1,5 mg/m² 2,73 mg an Tag 18 – 20	2,73 mg	1 x 2 mg + 1 x 0,5 mg	3,0	3 x 2 mg + 3 x 0,5 mg
	gefolgt von 0,75 mg/m² 1,37 mg an Tag 21 – 23	1,37 mg	1 x 1,5 mg	3,0	3 x 1,5 mg
Vincristin	Kinder < 1 Jahr				
	0,05 mg / kg KG 0,42 mg	0,42 mg	1 x 1 mg	4,0	4 x 1 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	1,5 mg/m²/d 2,73 mg (max. 2 mg)	2 mg	1 x 2 mg	4,0	4 x 2 mg
Idarubicin	Kinder < 1 Jahr				
	6 mg/m²/d 2,28 mg	2,28 mg	1 x 5 mg	4,0	4 x 5 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	6 mg/m²/d 10,92 mg	10,92 mg	1 x 10 mg	4,0	4 x 10 mg
Asparaginase (E. coli)	Kinder < 1 Jahr				
	10 000 I.E./m² 3 800 I.E.	3 800 I.E.	1 x 10 000 I.E.	4,0	4 x 10 000 I.E.
	Jugendliche 17 Jahre				
	10 000 I.E./m² 18 200 I.E.	18 200 I.E.	2 x 10 000 I.E.	4,0	8 x 10 000 I.E.
Cyclophosphamid	Kinder < 1 Jahr				
	1 000 mg/m² 380 mg	380 mg	2 x 200 mg	1,0	2 x 200 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	1 000 mg/m² 1 820 mg	1 820 mg	1 x 2 000 mg	1,0	1 x 2 000 mg
Cytarabin	Kinder < 1 Jahr				
	75 mg/m²/d	28,5 mg	1 x 40 mg	8,0	8 x 40 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
	28,5 mg				
	Jugendliche 17 Jahre				
	75 mg/m²/d 136 mg	136 mg	1 x 40 mg + 1 x 100 mg	8,0	8 x 40 mg + 8 x 100 mg
Thioguanin	Kinder < 1 Jahr				
	60 mg/m²/d 22,8 mg	22,8 mg	1 x 40 mg	14,0	14 x 40 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	60 mg/m²/d 109,2 mg	109,2 mg	3 x 40 mg	14,0	42 x 40 mg
R1: Dexamethason, Mercaptopurin, Vincristin, Methotrexat, Cytarabin, L-Asparaginase					
Dexamethason	Kinder < 1 Jahr				
	20 mg/m²/d 7,6 mg	7,6 mg	19 ml (≙ 7,6 mg)	5,0	95 ml (≙ 38 mg)
	Jugendliche 17 Jahre				
	20 mg/m²/d 36,4 mg	36,4 mg	1 x 20 mg + 2 x 8 mg	5,0	5 x 20 mg + 10 x 8 mg
Mercaptopurin	Kinder < 1 Jahr				
	100 mg/m²/d 38 mg	38 mg	1,9 ml (≙ 38 mg)	5,0	9,5 ml (≙ 361 mg)
	Jugendliche 17 Jahre				
	100 mg/m²/d 182 mg	182 mg	3 x 50 mg + 3 x 10 mg	5,0	15 x 50 mg + 15 x 10 mg
Vincristin	Kinder < 1 Jahr				
	0,05 mg / kg KG 0,42 mg	0,42 mg	1 x 1 mg	2,0	2 x 1 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	1,5 mg/m²/d 2,73 mg (max. 2 mg)	2 mg	1 x 2 mg	2,0	2 x 2 mg
Methotrexat	Kinder < 1 Jahr				
	1 000 mg/m² = 380 mg	380 mg	1 x 500 mg	1,0	1 x 500 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
	Jugendliche 17 Jahre				
	1 000 mg/m² = 1 820 mg	1 820 mg	2 x 1 000 mg	1,0	2 x 1 000 mg
Cytarabin	Kinder < 1 Jahr				
	2 x 2 000 mg/m² 2 x 760 mg	2 x 760 mg	2 x 1 000 mg	1,0	2 x 1 000 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	2 x 2 000 mg/m² 2 x 3 640 mg	2 x 3 640 mg	4 x 2 000 mg	1,0	4 x 2 000 mg
Asparaginase (E. coli)	Kinder < 1 Jahr				
	10 000 I.E./m² 3 800 I.E.	3 800 I.E.	1 x 10 000 I.E.	1,0	1 x 10 000 I.E.
	Jugendliche 17 Jahre				
	10 000 I.E./m² 18 200 I.E.	18 200 I.E.	2 x 10 000 I.E.	1,0	2 x 10 000 I.E.
R2: Dexamethason, Thioguanin, Vindesin, Methotrexat, Ifosfamid, Daunorubicin, L-Asparaginase					
Dexamethason	Kinder < 1 Jahr				
	20 mg/m²/d 7,6 mg	7,6 mg	19 ml (≙ 7,6 mg) +	5,0	95 ml (≙ 38 mg)
	Jugendliche 17 Jahre				
	20 mg/m²/d 36,4 mg	36,4 mg	1 x 20 mg + 2 x 8 mg	5,0	5 x 20 mg + 10 x 8 mg
Thioguanin	Kinder < 1 Jahr				
	100 mg/m² 38 mg	38 mg	1 x 40 mg	5,0	5 x 40 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	100 mg/m² 182 mg	182 mg	5 x 40 mg	5,0	25 x 40 mg
Vindesin	Kinder < 1 Jahr				
	3 mg/m² 1,14 mg	1,14 mg	1 x 5 mg	1,0	1 x 5 mg
	Jugendliche 17 Jahre				

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
	3 mg/m² 1,14 mg	5,46 mg	2 x 5 mg	1,0	2 x 5 mg
Methotrexat	Kinder < 1 Jahr				
	1 000 mg/m² 380 mg	380 mg	1 x 500 mg	1,0	1 x 500 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	1 000 mg/m² 1 820 mg	1 820 mg	2 x 1 000 mg	1,0	2 x 1 000 mg
Ifosfamid	Kinder < 1 Jahr				
	400 mg/m² 152 mg	152 mg	1 x 1 000 mg	5,0	5 x 1 000 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	400 mg/m² 728 mg	728 mg	1 x 1 000 mg	5,0	5 x 1 000 mg
Daunorubicin	Kinder < 1 Jahr				
	35 mg/m²	13,3 mg	1 x 20 mg	1,0	1 x 20 mg
	Jugendliche 17 Jahre				
	35 mg/m²	63,7 mg	4 x 20 mg	1,0	4 x 20 mg
Asparaginase (E. coli)	Kinder < 1 Jahr				
	10 000 I.E./m² 3 800 I.E.	3 800 I.E.	1 x 10 000 I.E.	1,0	1 x 10 000 I.E.
	Jugendliche 17 Jahre				
	10 000 I.E./m² 18 200 I.E.	18 200 I.E.	2 x 10 000 I.E.	1,0	2 x 10 000 I.E.

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:

Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiviert ist

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	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					
Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)		Mehrwert-steuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Clofarabin 20 mg	1 IFK	1 589,00 €		301,91 €	1 890,91 €
Tisagenlecleucel	1 oder mehrere Infusions-beutel	239 000,00 €		0 €[10]	239 000,00 €
Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Dexamethason 2 mg/5 ml	30 ml LSE	38,65 €	1,77 €	1,48 €	35,40 €
Dexamethason 0,5 mg[11]	50 TAB	16,62 €	1,77 €	0,36 €	14,49 €
Dexamethason 1,5 mg[11]	20 TAB	16,76 €	1,77 €	0,37 €	14,62 €
Dexamethason 2 mg[11]	20 TAB	17,78 €	1,77 €	0,00 €	16,01 €
Dexamethason 4 mg[11]	20 TAB	25,38 €	1,77 €	1,05 €	22,56 €
Dexamethason 8 mg[11]	100 TAB	124,19 €	1,77 €	8,87 €	113,55 €
Dexamethason 20 mg[11]	50 TAB	119,65 €	1,77 €	0,00 €	117,88 €
Etoposid 100 mg	10 IFK	404,66 €	1,77 €	18,63 €	384,26 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	72,92 €	1,77 €	3,37 €	67,78 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	1 PII	41,20 €	1,77 €	3,68 €	35,75 €

[10] Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Cyclophosphamid 2 000 mg	1 KII	71,15 €	1,77 €	2,80 €	66,58 €
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 1 000 mg	1 IIL	44,98 €	1,77 €	1,56 €	41,65 €
Cytarabin 2 000 mg	1 IIL	77,84 €	1,77 €	3,12 €	72,95 €
Cytarabin 10 000 mg	1 IFK	378,75 €	1,77 €	17,40 €	359,58 €
Daunorubicin 20 mg	1 PII	40,47 €	1,77 €	1,58 €	37,12 €
Fludarabin 50 mg	5 KII	551,62 €	1,77 €	25,60 €	524,25 €
Filgrastim 120 µg[11]	5 IIL	88,39 €	1,77 €	6,03 €	80,59 €
Filgrastim 300 µg[11]	7 IIL	329,80 €	1,77 €	25,13 €	302,90 €
Idarubicin 5 mg	1 IFK	182,31 €	1,77 €	8,08 €	172,46 €
Idarubicin 10 mg	1 IFK	347,37 €	1,77 €	15,91 €	329,69 €
Ifosfamid 1 000 mg	1 PII	70,77 €	1,77 €	3,25 €	65,75 €
Mercaptopurin 20 mg/ml	100 ml SUE	430,77 €	1,77 €	23,18 €	405,82 €
Mercaptopurin 10 mg	100 TAB	155,52 €	1,77 €	7,94 €	145,81 €
Mercaptopurin 50 mg	25 TAB	27,39 €	1,77 €	0,73 €	24,89 €
Methotrexat 500 mg[11]	1 ILO	112,11 €	1,77 €	0,00 €	110,34 €
Methotrexat 1 000 mg[11]	1 IFK	153,64 €	1,77 €	11,20 €	140,67 €
Asparaginase (E. coli) 10 000 I.E.	1 PIF	770,62 €	1,77 €	368,96 €	399,89 €
Thioguanin 40 mg	25 TAB	112,51 €	1,77 €	5,56 €	105,18 €
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 €
Vindesin 5 mg	1 PIJ	257,79 €	1,77 €	13,60 €	242,42 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflaschen; I.E. =Internationale Einheiten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; KII = Konzentrat zur Herst. einer Injektions- oder Infusionslösung; LSE = Lösung zum Einnehmen; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; SUE = Suspension zum Einnehmen; 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 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.

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.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie

[11] Festbetrag

Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln in den Therapieoptionen Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid sowie Cytarabin, Fludarabin, G-CSF mit Idarubicin und ebenso die Polychemotherapien aus dem deutschen ALL -REZ-BFM-Protokoll 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 bei den oben genannten Therapieoptionen berücksichtigt.

CAR-T-Zell-Therapie

Prophylaktische Prämedikation

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in der Fachinformation von Tisagenlecleucel lediglich empfohlen.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zell-Therapie

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1 000 Zellen/µl liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Fludarabin (30 mg/m^2) täglich über 4 Tage und Cyclophosphamid (500 mg/m^2) täglich über 2 Tage beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis, wobei die Infusion von Tisagenlecleucel 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV) unter CAR-T-Zell-Therapie

Patientinnen beziehungsweise Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Tisagenlecleucel eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden[12].

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch

[12] S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren.[13]

Diese Untersuchungen sind nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Ab-zug ge-setzlich vorge-schrie-bener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Tisagenlecleucel							
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1	5,43 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1	9,02 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1	4,09 €
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Fludarabin 30 mg/m^2 = 11,4 mg – 54,6 mg	1 IFK zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	4	446,72 € – 893,44 €
Cyclophosphamid 500 mg/m^2 = 190 mg – 910 mg	1 PIJ zu 500 mg	23,76 €	1,77 €	1,57 €	20,42 €	2	40,84 € – 61,3
	1 PIJ zu 1 000 mg	33,69 €	1,77 €	1,24 €	30,68 €		
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

[13] S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

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 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	10. 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