

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 3 C

Behandlung von Erwachsenen mit einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung von mindestens 0,1 %

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	89

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	90
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinisches Bild der ALL.....	23
Tabelle 3-2: Prognosefaktoren bei der B-ALL des Erwachsenen.....	25
Tabelle 3-3: Wichtigste Komponenten der ALL-Therapie	28
Tabelle 3-4: Anzahl der neuerkrankten erwachsenen ALL-Patientinnen und -Patienten ab 18 Jahren in Deutschland von 2017 bis 2021 nach Geschlecht	33
Tabelle 3-5: Inzidenz der MRD-positiven Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR bei Erwachsenen.....	36
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-7: Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden AWG.....	38
Tabelle 3-8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von ALL	40
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	61
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL	67
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	75
Tabelle 3-19: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans.....	78
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	82
Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Ablauf der ALL-Therapie.....	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abl.	Amtsblatt
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASH	American Society of Hematology
AST	Aspartat-Aminotransferase
autoHSZT	Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
B-ALL	B-Zell-ALL
BCR::ABL1	Breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1
BiTE®	Bispezifisches T-cell-engager Molekül (bispecific T-cell engager)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAR-T	Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (chimeric antigen-receptor t-cells)
CD	Cluster of differentiation
CD19+	CD19-positiv
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome)
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CTD	Common Technical Document
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP450	Cytochrom-P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELN	European Leukemia Net

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GGT	Gammaglutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (graft-versus-host disease)
HDMTX	Hochdosis-Methotrexat
HiDAC	Hochdosis-Cytarabin (high dose intermittent ARA-C)
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision)
IEC-HS	Hämophagozytische Lymphohistiozytose / Immuneffektorzell-assoziiertes hämophagozytisches Lymphohistiozytose-ähnliches Syndrom (immune effector cell-associated

Abkürzung	Bedeutung
	hemophagocytic / lymphohistiocytosis-like syndrome)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National clinical trial
OLE	Open-Label-Extension-Studie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (post-authorization safety study)
PBRER	Periodischer Nutzen-Risiko-Bewertungsbericht (periodic benefit-risk evaluation report)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom positiv / negativ
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodisch aktualisierter Sicherheitsbericht (periodic safety update report)
RMP	Risiko-Management-Plan (risk management plan)
r/r	Rezidiert oder refraktär
SAS	Sicherheits-Analyse-Set (Safety Analysis Set)
SGB	Sozialgesetzbuch
t	Translokation
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLS	Tumorlyse-Syndrom
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Abkürzung	Bedeutung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Blinatumomab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-), cluster of differentiation 19-positiven (CD19+) B-Zell-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) in erster oder zweiter kompletter Remission (complete remission, CR) mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 % (1).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) C wird der Zusatznutzen von Blinatumomab ausschließlich für Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR dargestellt. Der Zusatznutzen für Erwachsene in erster CR wird in AWG F erläutert.

Blinatumomab erhielt im Jahr 2009 bzw. 2014 für die Indikation ALL von der Europäischen Kommission den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) (2, 3). Nach Überschreiten der Umsatzschwelle und mit Aufruf zur Vollbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Januar 2026 sind mit dem vorliegenden Dossier gemäß § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Nachweise nach § 5 Abs. 1 bis 6 vorzulegen, in denen der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) darzustellen ist.

Die ZVT für das vorliegende AWG C ist aus Sicht von Amgen:

- Blinatumomab

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nach Aufruf zur Vollbewertung durch den G-BA im Januar 2026 fand am 25.02.2026 (ursprünglich geplant für den 12.02.2026) ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2025-B-347).

Neben dem vorliegenden AWG hat der G-BA auch die ZVT für Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in erster CR als Population a) bestimmt, welche identisch zur ZVT für AWG F ist (Vorgangsnummer 2025-B-350). Das AWG F bezieht sich auf neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie und schließt Patientinnen und Patienten mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in erster CR mit ein. Daher wird die entsprechende ZVT für diese Population in AWG F dargestellt.

Im Beratungsgespräch wurde die ZVT für das vorliegende AWG (Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR) wie folgt vom G-BA festgelegt (4):

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:***Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin,***

- Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat, Vincristin und Pegaspargase,
- Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Vincristin,
- Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason, Doxorubicin und Vincristin,
- Cyclophosphamid in Kombination mit Daunorubicin, Prednison, Pegaspargase und Vincristin,
- Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin,
- Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Prednison und Vincristin,
- Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin
- Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison, und Vincristin
- Methotrexat in Kombination mit Dexamethason, Pegaspargase und Vincristin,
- Prednison in Kombination mit Vincristin

Monotherapien:

- Tisagenlecleucel
und
- Brexucabtagen autoleucel

Amgen widerspricht der vom G-BA bestimmten ZVT, da weder die Ausgestaltung einer individualisierten Therapie noch die Auswahl der vom G-BA benannten Einzelkomponenten der ZVT die im vorliegenden AWG bestehende klinische und therapeutische Sonderkonstellation und den im AWG aktuell gültigen Therapiestandard bzw. aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquat abbilden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Abweichend zur festgelegten ZVT des G-BA ist aus Sicht von Amgen – basierend auf der deutschen ALL-Leitlinie (5) sowie der europäischen und den amerikanischen ALL-Leitlinien (6-9) – folgende ZVT festzulegen:

- Blinatumomab

Die Bewertung von Blinatumomab im vorliegenden AWG C der Erwachsenen mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR stellt aus folgenden Gründen eine besondere Situation dar:

Bei der ALL handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit aggressivem Krankheitsverlauf mit ungünstiger Prognose. Mit der Zulassungserweiterung von Blinatumomab im Jahr 2019 für das vorliegende AWG hat sich die Therapiesituation für diese Patientinnen und Patienten erheblich verbessert. Erkrankten mit quantifizierbarer MRD ($\geq 0,1$ %) wird die Behandlung mit Blinatumomab empfohlen, um MRD-Negativität zu erreichen, was mit einer substanziell verlängerten medianen Überlebenszeit assoziiert ist (10, 11). Das Erreichen einer CR ist die Grundvoraussetzung für die Durchführung einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT), womit die Patientinnen und Patienten eine neue Chance auf ein Langzeitüberleben erhalten („bridge to transplant“). Auf Grundlage der Zulassungsstudie BLAST (MT103-203) vergab der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung im Jahr 2019 für Blinatumomab im vorliegenden AWG einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (12). Blinatumomab wird in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien (5-9) zur Therapie der MRD-positiven B-Vorläufer-ALL empfohlen und ist seit mehreren Jahren ein etablierter Therapiestandard. Dies wurde auch von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) im Rahmen der G-BA-Beratung vom 25.02.2026 bestätigt (4). Vor diesem Hintergrund würde eine erneute Bewertung von Blinatumomab in einer nach § 6 Nummer 2 Satz 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) geforderten Versorgungssituation – also unter der Annahme einer Versorgung ohne das zu bewertende Arzneimittel – eine Versorgungskonstellation voraussetzen, die der gegenwärtigen klinischen Praxis nicht entspricht. Eine solche fiktive Situation wäre weder ethisch vertretbar noch ein „Vergleich“ organisatorisch realistisch umsetzbar.

Patienten und Patientinnen mit MRD-positiver ALL befinden sich nach Gabe mehrerer Chemotherapiezyklen (in BLAST nach mindestens 3 Standard-ALL-Induktionstherapieblöcken) (1,

13) zwar in kompletter Remission, es ist jedoch noch eine messbare Resterkrankung nachweisbar. Diese Persistenz der MRD zeigt eine Resistenz gegenüber der konventionellen Chemotherapie an, sodass eine Therapieumstellung und der Einsatz einer zielgerichteten Therapie – mit Blinatumomab als einzige hierfür zugelassene Substanz – notwendig ist (5).

In Deutschland werden nach dem Therapieregime der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL)-Studiengruppe im Rahmen der Induktionstherapie (Induktion I/II) die Medikamente Vincristin, Dexamethason, Daunorubicin, (Pegylierte) Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid und 6-Mercaptopurin gegeben, in Konsolidierung I Hochdosis-Methotrexat (HDMTX) und Hochdosis-Cytarabin (high dose intermittent ARA-C, HiDAC) (5). Eine wie vom G-BA als ZVT bei MRD-positiver ALL in unterschiedlicher Zusammenstellung definierte Wiederholung dieser gleichen Zytostatika ist aus zuvor genannten Gründen medizinisch nicht sinnvoll und wäre ethisch nicht vertretbar.

Darüber hinaus wird einzig Blinatumomab, aber keines der vom G-BA als ZVT benannten Chemotherapieregime von der Fachgesellschaft im Rahmen der G-BA-Beratung vom 25.02.2026 empfohlen (14). In Deutschland ist Blinatumomab bei MRD-positiver ALL seit vielen Jahren die etablierte, von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlene und einzig hierfür spezifisch zugelassene Standardtherapie (5-9, 15). Eine Studie, die Patientinnen und Patienten systematisch auf nicht leitlinienpräferierte Chemotherapiekombinationen randomisiert, würde daher weder dem aktuellen medizinischen Standard entsprechen noch praktisch rekrutierbar sein. Zudem würde sie von den zuständigen Behörden nicht genehmigt werden.

Darüber hinaus impliziert die vom G-BA definierte ZVT bestehend aus einer individualisierten Therapie die Generierung neuer direkt vergleichender Evidenz bestehend aus einer Multi-Komparator-Studie. Der erforderliche Nachweis eines belastbaren Effekts würde bei einer seltenen Erkrankung somit zudem eine Studie mit sehr großer Fallzahl erfordern, die angesichts der begrenzten Patientenzahlen und der fehlenden klinischen Akzeptanz eines solchen Studiendesigns faktisch nicht realistisch durchführbar wäre.

Insgesamt erscheint die Generierung der vom G-BA geforderten Evidenz unter den gegebenen Rahmenbedingungen daher praktisch nicht realisierbar und entspricht nicht der etablierten klinischen Praxis.

Daher wird basierend auf den Vorgaben des 5. Kapitels § 6 Abs. 3 der VerfO des G-BA im Folgenden die ZVT für Blinatumomab im vorliegenden AWG hergeleitet (16):

Kriterium 1: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das AWG haben.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen im vorliegenden AWG der Erwachsenen mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR die Chemotherapeutika Methotrexat (17), Mercaptopurin (18), Tioguanin (19), Cytarabin (20), Cyclophosphamid (21), Vincristinsulfat (22), Vindesinsulfat (23), Doxorubicin (24), Daunorubicin (25), Amsacrin (26), Asparaginase

(27), Crisantaspase (28), Pegaspargase (29), die Glukokortikoide Dexamethason (30), Prednisolon (31), Prednison (32), der Antikörper Inotuzumab ozogamicin (33), sowie das bispezifische T-cell engager Molekül (bispecific T-cell engager, BiTE[®]) Blinatumomab (1) und die chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (chimeric antigen-receptor t-cells, CAR-T)-Zelltherapien Tisagenlecleucel (34), Brexucabtagen autoleucel (35) und Obecabtagen autoleucel (36) zur Verfügung.

Im Rahmen der Behandlung kommen auch regelhaft Arzneimittel im Off-Label-Gebrauch zum Einsatz. Hierzu zählen z. B. der CD20-Inhibitor Rituximab, Etoposid, das Purin-Analogon Fludarabin, das Anthrazyklin Idarubicin sowie Ifosfamid.

Kriterium 2: Sofern als Vergleichstherapie eine nicht medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Im vorliegenden AWG wird eine alloHSZT erst im Anschluss an eine Therapie mit Blinatumomab – möglichst nach Erreichen einer molekularen Remission – durchgeführt (5).

Kriterium 3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Folgende Beschlüsse des G-BA liegen in Bezug auf die oben genannten Therapien vor (Beschlüsse im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V):

- Blinatumomab (neues AWG: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, MRD-positive Patientinnen und Patienten); Beschluss vom 15.08.2019: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (12)
- Blinatumomab (neues AWG: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert); Beschluss vom 21.08.2025: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (37)

Ferner ist in der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung die autologe HSZT (autoHSZT) bei der ALL der Erwachsenen von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen (38).

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

Blinatumomab ist bei MRD-positiver ALL seit vielen Jahren die international etablierte und einzig hierfür spezifisch zugelassene Standardtherapie (5-9, 15).

Die wichtigsten nationalen und internationalen evidenzbasierten Leitlinien für die Behandlung der ALL – der DGHO (5), der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) (6), des European Leukemia Net (ELN) (7), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (8) und der American Society of Hematology (ASH) (9, 15) – empfehlen allesamt einheitlich die Anwendung von Blinatumomab bei MRD-positiver ALL. Dabei beziehen sich diese Leitlinien maßgeblich auf

die BLAST-Studie, in der Patientinnen und Patienten in erster und zweiter kompletter Remission mit nachgewiesener MRD untersucht wurden (13, 39), unterscheiden in ihren Empfehlungen allerdings nicht explizit zwischen MRD in erster und zweiter Remission.

Auch die Fachgesellschaft, die DGHO, hat im Rahmen der G-BA-Beratung vom 25.02.2026 folgendes bestätigt: „Standard in der Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) 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 % ist Blinatumomab.“ (4)

Zusammenfassend bildet die Festlegung der fiktiven ZVT durch den G-BA weder den aktuellen medizinischen Standard noch die Versorgungsrealität adäquat ab. Die klinische Praxis sieht ausschließlich – entsprechend den Empfehlungen zahlreicher nationaler und internationaler Leitlinien (DGHO / Onkopedia, ESMO, ELN, NCCN, ASH) – eine Therapie mit Blinatumomab als Therapiestandard bei MRD-positiver ALL, während die vom G-BA herangezogenen Chemotherapie-Kombinationsregime keine leitlinienpräferierten Optionen darstellen.

Eine randomisierte Multi-Komparator-Studie gegen die vom G-BA definierten Therapieoptionen ist vor diesem Hintergrund weder ethisch vertretbar noch praktisch durchführbar. Dies ist u. a. auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen, die für einen belastbaren Wirksamkeitsnachweis eine Studie mit sehr großer Fallzahl erforderlich machen würde, sowie auf die Behandlung der Patientinnen und Patienten in hochspezialisierten Zentren, in denen indikationsspezifisch angepasste Behandlungsprotokolle zum Einsatz kommen. Demgegenüber orientiert sich die von Amgen hergeleitete ZVT konsequent an den aktuellen Leitlinienempfehlungen und dem zugelassenen AWG von Blinatumomab und spiegelt den klinischen Therapiestandard sowie die gelebte Versorgungspraxis korrekt wider.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift und der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT nach § 35a SGB V des G-BA-Beratungsgesprächs vom 25.02.2026 (geplant 12.02.2026) (Vorgangsnummer: 2025-B-347), Leitliniendokumenten, Reviews und Fachliteratur sowie orientierenden Recherchen. Die Angaben zum AWG zu Blinatumomab stammen aus der Fachinformation zu BLINCYTO® (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen Europe B.V. 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (Blinatumomab). Stand: November 2025. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
2. Europäische Kommission (EU Kommission) 2009. Entscheidung der Kommission vom 24.07.2009 über die Ausweisung des Arzneimittels "Blinatumomab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Nummer EU/3/09/650. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009072463283/dec_63283_de.pdf [Abgerufen am: 10.03.2026]
3. Europäische Kommission (EU Kommission) 2014. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 13.02.2014 über die Übertragung der Ausweisung des Arzneimittels "Blinatumomab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Nummer EU/3/09/650. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140213127892/dec_127892_de.pdf [Abgerufen am: 10.03.2026]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-347. Datum des Gespräches: 25.02.2026. Data on file.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2026. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2026. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 13.03.2026]
6. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N et al. 2023. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Annals of oncology*. 35(1): 15-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112>
7. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S et al. 2024. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 143(19): 1903-30. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023023568>
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2026. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026. Stand: 08.04.2026. [online] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf [Abgerufen am: 23.04.2026]
9. O'Dwyer KM, Winestone LE, Cheung MC et al. 2026. ASH 2026 Guidelines for Management of Relapsed/Refractory Disease in Adolescents and Young Adults with ALL. *Blood Adv*. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006479>
10. Kantarjian HM, Logan AC, Zaman F et al. 2023. Survival outcomes in patients with relapsed/refractory or MRD-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with

- blinatumomab. Ther Adv Hematol. 14: 20406207231201454. <http://dx.doi.org/10.1177/20406207231201454>
11. Molina JC, Carraway HE 2024. Treatment of Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia in Adult Patients. Curr Treat Options Oncol. 25(8): 993-1010. <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-024-01213-4>
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten). Stand: 15.08.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3921/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
 13. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M et al. 2018. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 131(14): 1522-31. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322>
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2025-B-347. Blinatumomab. Stand: Februar 2026. Data on file.
 15. DuVall AS, McNeer J, Cheung MC et al. 2026. ASH 2026 Guidelines for Frontline Management of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. Blood Advances. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006469>
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 – veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 – in Kraft getreten am 1. April 2009 – zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. September 2025 – veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2026 B4 – in Kraft getreten am 20. Februar 2026. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4060/VerfO_2025-09-18_iK_2026-02-20.pdf [Abgerufen am: 25.02.2026]
 17. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2024. Fachinformation Methotrexat 15 Injektionslösung medac (Methotrexat). Stand: August 2024. URL: https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Germany/spc-de-Methotrexat_15_Injektionsloesung_medac.pdf [Abgerufen am: 08.02.2026]
 18. Holsten Pharma GmbH 2024. Fachinformation Mercaptopurin 50 mg Holsten. Stand der Information: November 2024. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Abgerufen am: 08.04.2026]
 19. Aspen Pharma Trading Limited 2023. Fachinformation Thioguanin-Aspen (Thioguanin). Stand: Januar 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/002607> [Abgerufen am: 08.04.2026]
 20. Stadapharm GmbH 2020. Fachinformation ARA-cell® 40 mg Injektion/ARA-cell® 100 mg Injektion (Cytarabin). Stand: Juli 2020. URL: https://www.stada.de/media/ub1bnhjl/ara-cell_40_mg-100_mg_injektion_202007_vero-ff20210510.pdf [Abgerufen am: 08.04.2026]

21. Baxter Deutschland GmbH 2024. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). Stand: April 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/000728/endoxan> [Abgerufen am: 08.04.2026]
22. Teva GmbH 2024. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA (Vincristin) 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juni 2024. URL: <https://www.teva.de/assets/products/de/label/Vincristinsulfat-TEVA%20-%205.pdf?pzn=5505911> [Abgerufen am: 08.04.2026]
23. Stadapharm GmbH 2020. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin). Stand: November 2020. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/eldisine.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
24. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2024. Fachinformation Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung (Doxorubicin). Stand: Mai 2024. URL: https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Germany/spc-de-Adrimedac.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
25. Pfizer Pharma GmbH 2024. Fachinformation Daunoblastin® (Daunorubicin). Stand der Information: April 2024. URL: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-2977.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
26. Eurocept International BV 2018. Fachinformation Amsidyl (Amsacrin). Stand: August 2018. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/000119/amsidyl> [Abgerufen am: 08.04.2026]
27. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2023. Fachinformation Spectrila® 10.000 E Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Asparaginase). Stand: März 2023. URL: https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Germany/spc-de-Spectrila.pdf [Abgerufen am: 08.04.2026]
28. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd 2026. Fachinformation Enrylaze 10 mg/0,5 ml Injektions-/Infusionslösung (Crisantaspase). Stand: Februar 2026. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024197> [Abgerufen am: 08.04.2026]
29. Les Laboratoires Servier 2024. Fachinformation Oncaspar 750 E/ml Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung (Pegaspargase). Stand: Mai 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021205/oncaspar-750-e-ml-pulver-zur-herstellung-einer-injektions-infusionsloesung> [Abgerufen am: 14.04.2026]
30. Galenpharma GmbH 2022. Fachinformation Dexamethason GALEN® 2mg/ml. Stand der Information: Juni 2022. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Dexamethason-GALEN-2-mg-ml-Loesung-zum-Einnehmen_1333495/fachinformation [Abgerufen am: 08.04.2026]
31. Stadapharm GmbH 2022. Fachinformation Prednisolon STADA®. Stand: September 2022. URL: https://www.stada.de/media/hmndbuob/prednisolon-stada_202209_veroff_20221004.pdf [Abgerufen am: 08.04.2026]
32. acis Arzneimittel GmbH 2025. Fachinformation Prednison acis (Prednison). Stand: Dezember 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013292/prednison-acis> [Abgerufen am: 08.04.2026]
33. Pfizer Pharma GmbH 2023. Fachinformation Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Inotuzumab ozogamicin). Stand: Dezember 2023. URL: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-16045.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]

34. Novartis Pharma GmbH 2025. Fachinformation Kymriah® $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022124> [Abgerufen am: 08.04.2026]
35. Kite Pharma EU B.V. 2025. Fachinformation Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel). Stand: November 2025. URL: https://www.gileadpro.de/-/media/project/gileadpro/germany/product-catalog/tecartus/fachinformation/fachinformation_tecartus_infusionsdispersion_gilead.pdf [Abgerufen am: 08.04.2026]
36. Autolus GmbH 2025. Anhang I des EPAR. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Aucatzyl (Obecabtagen autoleucel). Stand: August 2025. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/aucatzyl-epar-product-information_de.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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 (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert). Stand: 21.08.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7404/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1179.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) in Kraft getreten am 1. April 2006 geändert am 16. Oktober 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 29.12.2025 B2) am 29. Dezember 2025 in Kraft getreten am 30. Dezember 2025. Stand: 30.12.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4023/KHMe-RL_2025-10-16_iK-2025-12-30.pdf [Abgerufen am: 10.03.2026]
39. Gökbuget N, Zugmaier G, Dombret H et al. 2020. Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 61(11): 2665-73. <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2020.1780583>

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Überblick über die ALL

Eine Leukämie ist eine progressive maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, die zu einer erheblichen Störung der Blutbildung führt und sich durch eine stark vermehrte Bildung unreifer, funktionsunfähiger weißer Blutkörperchen auszeichnet. Dies führt zu einer Verdrängung von gesunden blutbildenden Zellen im Knochenmark und im peripheren Blut (1-3). Diese Blutbildungsstörung manifestiert sich in zunehmend schweren Symptomen wie Abgeschlagenheit und Erschöpfung, Blutergüssen und Blutungen sowie einer erheblichen Beeinträchtigung des Immunsystems. Durch eine Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) können Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krampfanfälle und Erbrechen auftreten (2-4).

Leukämien werden anhand des beteiligten Zelltyps (myeloisch oder lymphatisch) und der Aggressivität des Krankheitsverlaufs (akut oder chronisch) in 4 Hauptformen unterteilt (5). Myeloische Leukämien gehen von den Vorläuferzellen der Granulozyten aus, während lymphatische Leukämien die Lymphozyten und ihre Vorläuferzellen (Lymphoblasten) betreffen (6). Akute Leukämien sind durch einen plötzlichen Ausbruch und eine sehr rasche Progredienz gekennzeichnet, während die Entwicklung und das Fortschreiten chronischer Leukämien langsamer und im Anfangsstadium häufig symptomarm und daher lange unbemerkt erfolgt. Während Patientinnen und Patienten mit chronischen Leukämien oft mehrere Jahre überleben können, versterben Patientinnen und Patienten mit akuten Leukämien ohne Behandlung innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten nach Auftreten der ersten Symptome (5, 7).

In den meisten Fällen bleibt die eigentliche Ursache einer ALL ungeklärt. Während spezifische Risikofaktoren unbekannt sind, gibt es bestimmte endogene und exogene Faktoren, die mit einer erhöhten Inzidenz der ALL assoziiert sind. Zu den Risikofaktoren zählen die Exposition gegenüber myelotoxischen Substanzen, chromosomale Schäden induziert durch starke Strahlenexposition und bestimmte hereditäre Erkrankungen (1, 8).

Die jährliche Gesamtinzidenz der ALL beträgt 1,1 / 100.000. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3 / 100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Patientinnen und Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter von über 80 Jahren (2,3 / 100.000). Es besteht eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,4 : 1,0) (1, 8).

Symptome und klinische Merkmale der ALL

Gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, ICD-10) betrifft die ALL (ICD-10 Code C91.0) die Lymphoblasten und führt zu einer erheblichen Störung der Blutbildung – es kommt zu Zytopenien aller 3 Zellreihen (Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie) (1). Diese Blutbildungsstörung manifestiert sich in diversen und zunehmend schweren Symptomen wie Abgeschlagenheit und Erschöpfung, Blutergüssen und Blutungen sowie einer erheblichen Beeinträchtigung des Immunsystems: Selbst normalerweise harmlose Infektionen können zu schweren Komplikationen führen. Weitere Symptome können durch eine Beteiligung des ZNS hervorgerufen werden, darunter Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krampfanfälle und Erbrechen (Tabelle 3-1) (2-4). Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten können Schmerzen in den Gelenken oder Extremitäten die einzig hinweisenden Symptome sein (3, 9, 10).

Tabelle 3-1: Klinisches Bild der ALL

Befall	Primäre Auswirkung	Symptome / Effekte auf die Patientinnen und Patienten
Hämatologische Insuffizienz aufgrund eines Befalls des Knochenmarks	Anämie	Blasse Haut und Schleimhäute, Tachykardie, Dyspnoe, Schwindel, Leistungsminderung
	Granulozytopenie	Bei Hypo- oder Hyperleukozytose oder normal hohen Gesamtleukozytenzahlen im Blutbild: Fieber, Infektneigung / Infektionen
	Thrombozytopenie	Blutungsneigung, Hämatomneigung, Petechien, Blutungen
Sekundäre lymphatische Organe	Lymphomegalie	Lymphknotenschwellungen, dadurch mögliche Beeinträchtigung anderer Organe
	Splenomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominelle Schmerzen
	Mediastinaltumor	Atembeschwerden
Leber	Hepatomegalie	Verfrühtes Sättigungsgefühl, Organdruck, diffuse abdominelle Schmerzen
Periphere Zirkulation	Leukozytose	-
Knochen- und Gelenkbefall	-	Knochen- und Gelenkschmerzen
Zentralnervensystem	Neurologische Störungen	Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krämpfe, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühl, Beeinträchtigung des Sehvermögens
Quellen: (1-4)		

Aufgrund der exponentiellen Vermehrung der lymphatischen Blasten entwickeln sich die Krankheitssymptome einer ALL häufig binnen Tagen und gehen mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einher (1). Die meisten Patientinnen und Patienten mit ALL suchen aufgrund der schwerwiegenden Symptome den ärztlichen Notdienst auf. Typischerweise wird die korrekte Diagnose dann innerhalb von wenigen Tagen gestellt. Aufgrund der Schwere und Progredienz der Symptome führt diese Diagnose immer zur umgehenden stationären Aufnahme in ein Krankenhaus.

Diagnostik und Klassifikation der ALL

Im Allgemeinen schließt sich einem auffälligen Befund einer Untersuchung des peripheren Blutes eine Knochenmarkaspiration / Biopsie sowie spezielle hämatologische Untersuchungen zur Feststellung des ALL-Subtyps und chromosomaler Aberrationen an. Die Diagnose wird bestätigt, wenn das Knochenmark 20 % oder mehr Lymphoblasten enthält (1, 11).

Die ALL wird in Deutschland gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) anhand immunologischer Subtypen u. a. in B-Zell- und T-Zell-Typen differenziert (1). Dieser Immunphänotyp wird über den Nachweis charakteristischer Zelloberflächenmarker, wie z. B. dem CD19, per Durchflusszytometrie bestimmt (12, 13). Die B-Zell-ALL (B-ALL) wird, je nach Differenzierungsgrad, als ALL unreifer B-Zellen bzw. B-Vorläufer-ALL oder als reife B-ALL bezeichnet. Die B-Vorläufer-ALL umfasst die Subtypen pro-B-ALL, common B-ALL und prä-B-ALL. Bei etwa 75 % aller ALL-Erkrankungen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine B-ALL (1). Insgesamt sind ca. 70 % der Fälle als B-Vorläufer-ALL klassifiziert (11). Bei 80 % bis 85 % aller pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit ALL liegt eine B-Vorläufer-ALL vor (14, 15).

Innerhalb der ALL können genetische Subgruppen mit prognostischer Relevanz identifiziert werden (8). Durch genetische Anomalien wie die Translokation t(9;22) entsteht ein *BCR::ABL1* (breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1)-Fusionsgen bzw. das Philadelphia-Chromosom (Ph). Diese Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph⁺) Fälle finden sich bei etwa 25 % bis 50 % der Erwachsenen, jedoch bei nur 2 % bis 5 % aller Kinder mit B-Vorläufer-ALL. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten sind Ph⁻, mit einem Anteil von 50 % bis 75 % bei Erwachsenen bzw. 95 % bis 98 % bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (1, 9, 11, 15, 16).

Prognosefaktoren der ALL

Die Prognose für die ALL wird u. a. durch die Faktoren junges Alter, eine kurze Zeit bis zur CR, eine lange Dauer der CR, ein günstiges zytogenetisches Profil und eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen sowie v. a. durch eine MRD-Negativität begünstigt (8). Die MRD ist der wichtigste Prognosefaktor bei der ALL und dient zur Beurteilung des Therapieansprechens oder auch -versagens; sie wird bei der Diagnosestellung sowie im Therapieverlauf bestimmt (1, 8, 11, 17-20). Die MRD beschreibt das Verbleiben von leukämischen Blasten im Knochenmark unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze (1, 8). Ein negatives MRD-Niveau ($\leq 0,01\%$) wird als molekulare Remission bezeichnet (1). Bei Patientinnen und Patienten in

hämatologischer Komplettremission, bei denen dennoch leukämische Zellen nachgewiesen werden, liegt eine MRD vor, also ein molekulares Therapieversagen (1). Auch bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten werden neben seltenen molekulargenetischen Veränderungen v. a. die initiale Leukozytenzahl, das Alter und das Ansprechen auf die Therapie als wichtigste Risikofaktoren angesehen (10).

Die Sensitivität der Methoden zur Bestimmung der Anzahl leukämischer Blasten und der MRD unterscheidet sich stark: Die Nachweisgrenze der Mikroskopie liegt beispielsweise bei 5 % bis 1 % (entspricht dem Nachweis einer Leukämiezelle unter 20 bzw. 100 normalen Zellen), während andere molekularbiologische Methoden Nachweisgrenzen von 0,01 % und geringer erreichen. Zur präzisen Bestimmung der MRD stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, u. a. Analysen basierend auf Durchflusszytometrie oder Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) (1, 8, 21). Die Untersuchung muss in Referenzlaboren durchgeführt werden, die an internationalen Qualitätssicherungsverfahren teilnehmen (1).

Die aktuell gültigen Prognosefaktoren für erwachsene Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst. Die Prognosefaktoren ermöglichen eine risikoadaptierte Therapie der ALL, die zu einer wesentlichen Verbesserung der Heilungschancen beiträgt (8).

Tabelle 3-2: Prognosefaktoren bei der B-ALL des Erwachsenen

Kategorie	Risikofaktor (ungünstige Prognose)
Bei Diagnose	
Leukozytenzahl	> 30.000/ μ l
Immunologischer Subtyp	Pro-B-ALL
Zytogenetik / Molekulargenetik	t(4; 11) – <i>KMT2A-AFF1</i> -Fusionsgen t(9;22) – <i>BCR::ABL1</i>
Individuelle Remission unter Therapie	
Späte komplette Remission (CR)	> 3 Wochen (nach Induktionsphase II oder später)
Minimale Resterkrankung (MRD)	MRD-Niveau über 10^{-4} nach Frühkonsolidation MRD-Niveau über 10^{-4} nach vorheriger molekularer CR
Quelle: (1)	

Die Prognosefaktoren, die in Tabelle 3-2 aufgeführt sind, dienen zur Unterscheidung zwischen einer Standardgruppe und einer Hochrisikogruppe. Patientinnen und Patienten, die keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen, gehören zu der Standardgruppe. Patientinnen und Patienten, die mindestens einen der ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen, zählen zu der Hochrisikogruppe (1).

Therapie der ALL

Die Behandlung der neu diagnostizierten ALL erfolgt altersunabhängig mittels intensiver Chemotherapie mit verschiedenen Zytostatikakombinationen, ggf. ergänzt durch Immuntherapien und eine Stammzelltransplantation. Ziel ist die vollständige Elimination leukämischer Zellen und die Wiederherstellung der Hämatopoese.

Die Therapie der ALL gliedert sich in Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungsphase (siehe Abbildung 3-1). In jeder Phase wird die chemotherapeutische Behandlung in mehreren Zyklen durchgeführt. Die Induktionstherapie zielt auf das Erreichen einer CR ab. Darauf folgt die Postremissionstherapie, bestehend aus Konsolidierung und Erhaltung, welche der Stabilisierung der CR und der Verhinderung eines Rezidivs dient. Ziel der anschließenden Erhaltungstherapie ist die Aufrechterhaltung der CR. Die Gesamtdauer der Therapie beträgt in der Regel etwa 2 bis 2,5 Jahre (1, 8).

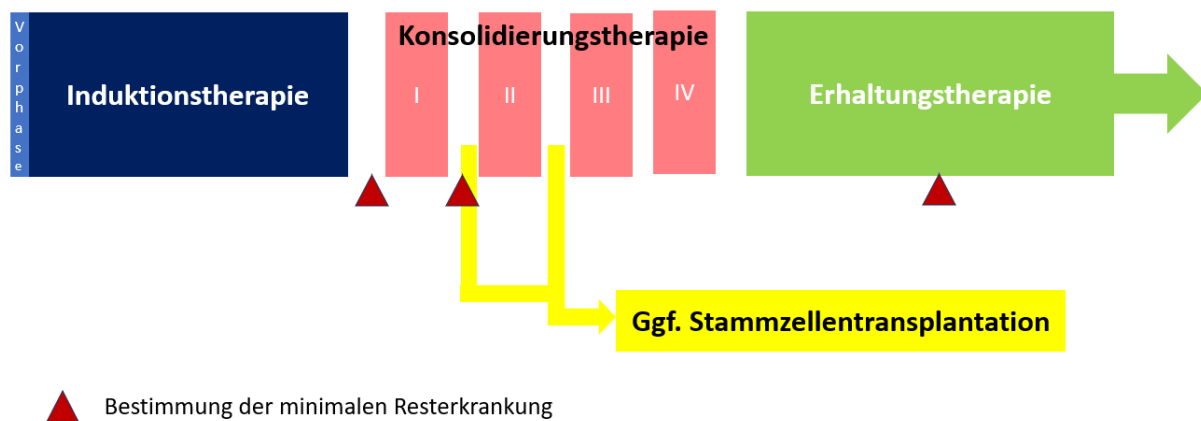


Abbildung 3-1: Ablauf der ALL-Therapie

Quelle: Eigene Darstellung nach DGHO 2026 (1)

Die Induktionstherapie besteht aus einer Chemotherapie, in der mehrere Arzneimittel kombiniert werden. Sie zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit die Mehrzahl der Leukämiezellen zu vernichten, das heißt, eine möglichst komplette Remission herbeizuführen. Der Therapieplan wird dabei an das Risikoprofil der Patientinnen und Patienten angepasst, wobei ein höheres Risiko eine intensivere Behandlung impliziert. Dies gilt sowohl für Kinder als auch für Erwachsene, wobei die Kriterien der Risikostratifizierung unterschiedlich und im Kindesalter international auch nicht völlig einheitlich sind (9).

Bei allen Patientinnen und Patienten sollte vor Beginn der Induktionstherapie eine Vorphase-Therapie zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms (TLS) erfolgen. Häufig verwendete Arzneimittel sind Dexamethason und Cyclophosphamid. Standardarzneimittel für die eigentliche Induktionstherapie sind in Deutschland Vincristin und Dexamethason in Kombination mit einem Anthrazyklin-Derivat (meist Daunorubicin / Doxorubicin). Zusätzlich wird in der Induktionstherapie Asparaginase eingesetzt. In einer zweiten Phase der Induktion erfolgt die Zugabe weiterer Arzneimittel (z. B. Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin, intrathekales Methotrexat). Die Induktionstherapie erstreckt sich über einen Zeitraum von ca. 2 Monaten (1, 8). Die kumulative CR-Rate nach der Induktionstherapie

beträgt bei Erwachsenen, abhängig vom Alter, etwa 80 % bis 90 % (8). Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten führt die Induktionstherapie in fast 95 % der Fälle zu einer CR (22, 23).

Die folgende, mehrere Monate dauernde Konsolidierungstherapie hat das Ziel, durch den Einsatz weiterer Zytostatikakombinationen und einer zielgerichteten Immuntherapie mit Blinatumomab die verbliebenen Leukämiezellen bzw. eine MRD zu eliminieren und eine molekulare Remission zu erreichen. Eine MRD ist in etwa 20 % bis 30 % der Fälle mit B-Vorläufer-ALL trotz Erreichens einer CR noch vorhanden (17, 24, 25). Ein wichtiger Bestandteil dieser Therapiephase ist auch die präventive Behandlung des ZNS mittels intrathekaler Chemotherapie, ggf. ergänzt durch eine Schädelbestrahlung. Dies soll verhindern, dass sich Leukämiezellen im Gehirn oder Rückenmark ansiedeln oder weiter ausbreiten. Während der zyklischen Konsolidierungstherapie kommen wechselnde Substanzen zum Einsatz, insbesondere HDMTX, HiDAC, eine erhöhte Dosisintensität der Asparaginase sowie die Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion).

Unter dem Begriff der Konsolidierungstherapie wird auch die alloHSZT subsummiert. Diese wird insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risikostatus oder mit nachweisbarer MRD sowie bei Therapieversagen eingesetzt (1). Eine alloHSZT wird meist bei Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen Spender bis zu einem Alter von 55 bis 60 Jahren durchgeführt (26). Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wird die Indikation zur alloHSZT zurückhaltend gestellt, sie kommt in der Regel nur bei einem erhöhten Rezidivrisiko sowie nachgewiesenem molekularem Therapieversagen zum Einsatz (10).

Vor einer alloHSZT erhalten die Patientinnen und Patienten eine Konditionierungstherapie. Dies ist eine hoch dosierte Chemotherapie, die das gesamte Knochenmark und im Idealfall auch alle Leukämiezellen zerstören soll. In der Regel wird diese Chemotherapie mit einer Ganzkörperbestrahlung kombiniert. Die Dosis ist wegen der Nebenwirkungen auf Lunge und Magen-Darm-Trakt auf zwölf Gray (Maßeinheit für Strahlendosen) limitiert. Dies führt zu einer Zerstörung sämtlicher Knochenmarkszellen (insbesondere der Stammzellen) und ist nur möglich, wenn sofort nach der Bestrahlung gesunde Stammzellen zur Transplantation verfügbar sind (27).

Bei Patientinnen und Patienten mit Standardrisiko und nicht mehr nachweisbarer MRD wird über mehrere Monate eine Konsolidierungstherapie, bestehend aus weiteren Chemotherapieblöcken, alternierend mit einer zielgerichteten Immuntherapie mit Blinatumomab, durchgeführt. Im Anschluss an diese Therapiephase erfolgt bis zu einer Gesamttherapiedauer von ca. 2,5 Jahren eine Erhaltungstherapie, die sich meist aus 2 Arzneimitteln zusammensetzt: Methotrexat, das einmal wöchentlich intravenös gegeben wird, und Mercaptopurin, welches täglich als Tablette eingenommen wird (1, 8, 10).

In Tabelle 3-3 sind die bei der Behandlung einer ALL zum Einsatz kommenden Therapeutika bei Erwachsenen sowie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten aufgeführt.

Tabelle 3-3: Wichtigste Komponenten der ALL-Therapie

Induktionstherapie	Postremissionstherapien	
	Konsolidierungstherapie / Reinduktionstherapie	Erhaltungstherapie ^a
• Dexamethason oder Prednison • Vincristin • Anthrazyklin-Derivat (Daunorubicin / Doxorubicin) • (Pegylierte) Asparaginase • Cyclophosphamid • Cytarabin • 6-Mercaptopurin • Methotrexat • Etoposid • Thioguanin	• Hochdosis-Methotrexat • Hochdosis-Cytarabin • (Pegylierte) Asparaginase • Ggf. Reinduktion • Ggf. alloHSZT	• Methotrexat • 6-Mercaptopurin • Vincristin / Prednison
Zielgerichtete Therapien • Blinatumomab • CAR-T-Zelltherapie (für r/r B-ALL) • Inotuzumab ozogamicin (für r/r B-Vorläufer-ALL bei Erwachsenen) • Rituximab (für CD20+ Erkrankung) • Tyrosinkinase-Inhibitoren (für Ph+ ALL)		
ZNS-Prophylaxe (intrathekale Therapie) • Methotrexat • Cytarabin • Steroide • Ggf. Ganzhirnbestrahlung		
Grundsätzlich kommt nur eine Auswahl der genannten Substanzen in festgelegter Abfolge zum Einsatz. a: Für Patientinnen und Patienten, die keine alloHSZT erhalten haben bzw. keine Verlaufsbeobachtung des MRD-Niveaus durchgeführt wurde. Die Erhaltungstherapie wird bis zu einer Gesamttherapiedauer von ca. 2,5 Jahren durchgeführt. Quellen: (1, 9-11, 13), adaptiert		

Therapieprotokolle für die ALL variieren international hinsichtlich Dosierung, Intervallgestaltung und Substanzwahl, ohne dass ein genereller Standard etabliert ist (1, 9-11, 13, 26, 28-31).

In Deutschland erfolgt die Erstlinientherapie der B-Vorläufer-ALL in der Regel gemäß den Therapieprotokollen der GMALL. Diese werden detailliert im Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie („Das Blaue Buch“) beschrieben (32).

In Deutschland und international wird bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- B-Zell-Vorläufer-ALL Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie empfohlen.

Gemäß den Leitlinienempfehlungen der ESMO verbessert die Konsolidierung mit Blinatumomab das MRD-Ansprechen und das Behandlungsergebnis bei Patientinnen und Patienten mit Ph- B-ALL und persistierender MRD nach Induktions- und Konsolidierungstherapie (13). Die Konsolidierung mit Blinatumomab verbessert auch das Behandlungsergebnis bei Patientinnen und Patienten mit Ph- B-ALL mit vollständigem MRD-Ansprechen nach der

Induktionstherapie (13). In der amerikanischen Leitlinie des NCCN wird Blinatumomab bei allen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- B-ALL – unabhängig vom Alter, MRD-Status und angewendetem Chemotherapieregime – im Rahmen der Konsolidierungstherapie empfohlen (11).

Ein ALL-Rezidiv stellt unabhängig vom Lebensalter einen akuten medizinischen Notfall dar. Die Therapie des Rezidivs orientiert sich an der Primärtherapie, die Prognose ist jedoch deutlich schlechter (1, 10). Die Therapieentscheidung berücksichtigt das vorliegende Risikoprofil, den Subtyp, die Dauer der ersten Remission, das Alter, die Spenderverfügbarkeit, die verfügbaren Zielstrukturen, die Therapiephase oder auch das Befallsmuster. Ziel bleibt das Erreichen einer zweiten CR (1, 10).

Bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) ALL gilt als Hauptziel das Erreichen einer CR und eine anschließende alloHSZT. Daher wird durch eine erneute Induktionstherapie (diese wird auch Salvage-Therapie genannt) zunächst eine zweite Remission angestrebt, an die sich, wenn Alter und Allgemeinzustand es erlauben und wenn ein(e) Spender / Spenderin gefunden werden kann, eine alloHSZT anschließt. Zur Behandlung von Frührezidiven und eines therapierefraktären Rezidivs der B-Vorläufer-ALL werden mit Standardchemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt als z. B. mit einer Immuntherapie wie Blinatumomab (1, 30, 33). Bei Frührezidiven sollte ein Subgruppenadaptiertes Vorgehen unter Einschluss zielgerichteter Substanzen wie Blinatumomab verfolgt werden. Bei Spätrezidiven steht als erste Therapieoption eine Wiederholung der initial wirksamen Induktionstherapie zur Verfügung. Auch extramedulläre Rezidive der ALL (z. B. ZNS, Hoden) werden mit intensiver systemischer Therapie gefolgt von einer alloHSZT behandelt. Bei Patientinnen und Patienten mit einem molekularen Rezidiv sind ebenfalls eine Salvage-Therapie bzw. der frühzeitige Einsatz von zielgerichteten Therapien wie Blinatumomab und eine alloHSZT indiziert. Bei Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder mehrfach rezidivierter B-ALL oder bei Rezidiv nach alloHSZT können CAR-T-Zell-Therapien zur Anwendung kommen.

Die Leitlinien und deutsche Fachgesellschaft empfehlen für ALL mit nachweisbarer MRD in erster Remission Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie und in zweiter Remission Blinatumomab als Monotherapie und ggf. eine anschließende alloHSZT (1, 9, 11, 34).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die ALL ist eine seltene, aber sehr aggressive Erkrankung. Jährlich erkranken ca. 600 Erwachsene in Deutschland neu an ALL (35, 36). Während viele Krebsarten vor allem ältere Menschen betreffen, beträgt das mediane Erkrankungsalter bei der ALL nur 20 Jahre (37).

Als akute Leukämieform führt die ALL, so keine Heilung erreicht werden kann, häufig rasch zum Tode. In Deutschland werden die verlorenen Lebensjahre aufgrund der ALL bei Erwachsenen auf durchschnittlich 26 Jahre geschätzt. Somit übersteigen die aufgrund der ALL verlorenen Lebensjahre bei weitem jene anderer, häufigerer maligner Erkrankungen (38). Zudem ist die Lebensqualität häufig stark eingeschränkt.

In den letzten 3 Jahrzehnten konnten erhebliche Fortschritte in der Therapie der ALL erzielt werden. Die Heilungschancen für Erwachsene mit neu diagnostizierter ALL stiegen von 10 % auf über 50 % (39). In Deutschland beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren laut Auswertungen der GMALL nach 3 Jahren 77 %, während sie im Alter von über 55 Jahre bei 36 % liegt (40, 41).

Im Januar 2025 wurde Blinatumomab von der Europäischen Kommission bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie zugelassen. In der dieser Zulassung zugrunde liegenden Studie betrug die 5-Jahresrate des rezidivfreien Überlebens unter Hinzunahme von Blinatumomab zur Chemotherapie 75,6 %, gegenüber 57,2 % unter alleiniger Chemotherapie (42). Aus diesem Grund wurde Blinatumomab unmittelbar nach Zulassung in die Behandlungsprotokolle der GMALL, nach deren Empfehlungen die ALL-Therapie in Deutschland erfolgt, integriert. Es ist davon auszugehen, dass die Konsolidierung mit Blinatumomab nochmals zu einer signifikanten Verbesserung der Behandlungsergebnisse bzw. Heilungsraten und einer deutlichen Reduktion von Rezidiven führt, was erste Auswertungen der GMALL bestätigen (43).

Der zentrale therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt sich aus der erheblichen Verschlechterung der Prognose für Patientinnen und Patienten mit jedem Rezidiv (11). Die Überlebensraten im ersten, zweiten, dritten oder weiteren Rezidiv betragen bei Erwachsenen nach einem Jahr 26 %, 18 % und 15 %. Die entsprechenden 3-Jahres-Überlebensraten liegen bei nur noch 11 %, 6 % und 4 % (35).

Der wichtigste Risikofaktor für ein hämatologisches Rezidiv ist das Persistieren oder Wiederauftreten einer MRD, das auf eine Resistenz gegenüber der Standardchemotherapie hinweist (1, 44). Bei einer MRD-Positivität entwickelt sich bei 56 % bis 100 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten innerhalb von 5 Jahren ein hämatologisches Rezidiv, verglichen mit nur 18 % bis 33 % bei MRD-Negativität (44).

Die frühzeitige Behandlung bereits bei Nachweis einer MRD kann im Vergleich zur Therapie erst bei manifestem Rezidiv das Gesamtüberleben verlängern (44-46). Eine Meta-Analyse von 16 Studien mit insgesamt 2.076 erwachsenen ALL-Patientinnen und Patienten kam zu dem Ergebnis, dass MRD-Negativität mit einem ereignisfreien Überleben nach 10 Jahren von 64 % gegenüber 21 % bei MRD-Positivität assoziiert war (Hazard Ratio [HR] 0,28); MRD-Negativität war zudem mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert (HR 0,28) (21).

In der Phase-II-Studie BLAST betrug das mediane Überleben erwachsener Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL in zweiter oder späterer MRD-positiver Remission unter Blinatumomab 23,1 Monate (46). Die finale Analyse legt nahe, dass ein vollständiges MRD-Ansprechen während der Behandlung mit Blinatumomab kurativ sein kann (46).

Blinatumomab wird daher von nationalen und internationalen Leitlinien bei MRD-positiver ALL empfohlen (1, 11, 13, 26, 30) und hat sich seit vielen Jahren als zielgerichtete, chemotherapiefreie und gut verträgliche Behandlungsoption, die in der Lage ist, das Überleben bzw. die Heilungsrate von Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL in zweiter Remission mit MRD signifikant und klinisch relevant zu verbessern, als Therapiestandard etabliert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die ALL ist eine der häufigsten neoplastischen Erkrankungen bei Kindern, aber eine sehr seltene maligne Erkrankung bei Erwachsenen (1). Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1 / 100.000 pro Jahr (1). Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3 / 100.000). Danach sinkt die Inzidenz zunächst kontinuierlich mit zunehmendem Alter. Bei über 50-jährigen Patientinnen und Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter von über 80 Jahren (2,3 / 100.000). Das männliche Geschlecht prädominiert leicht (1,4 : 1,0) (1, 8).

Aufgrund hoher Mortalitätsraten und eines rapiden Krankheitsverlaufs bei Erwachsenen mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR entspricht die Prävalenz der Inzidenz.

Die Systematik zur Berechnung der Inzidenz der Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL orientiert sich an dem bereits im Rahmen der früheren Bewertungen von Blinatumomab herangezogenen und durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewerteten Algorithmus (47-54) und wurde entsprechend dem vorliegenden AWG aktualisiert und angepasst.

Literaturgestützte Herleitung der Inzidenz

Angesichts der eingeschränkten Verfügbarkeit von Registerdaten bzw. Annahmen für die deutsche Bevölkerung beim Krankheitsbild der Erwachsenen mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR, wurden für die Ermittlung der Inzidenz-Daten Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und weitere Daten der Leitlinien der DGHO, der ESMO, des NCCN sowie Daten aus Literatur, die mit einer orientierenden Freihandrecherche ermittelt wurden, übernommen (1, 11, 13, 40, 41, 55-62).

Die Bestimmung der Zielpopulation umfasst die folgenden 5 Schritte:

1. Bestimmung der ALL-Neuerkrankungsfälle bei Erwachsenen ab 18 Jahren zwischen 2017 und 2021
2. Bestimmung des Anteils an Erwachsenen mit B-Vorläufer-ALL
3. Bestimmung des Anteils an Erwachsenen mit Ph- und CD19+ B-Vorläufer-ALL
4. Bestimmung des Anteils an Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL
5. Bestimmung des Anteils an Erwachsenen mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR

Erster Schritt: Bestimmung der ALL-Neuerkrankungsfälle bei Erwachsenen ab 18 Jahren zwischen 2017 und 2021

Den Ausgangspunkt der nachfolgenden Herleitung der Populationsgröße für die erwachsenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG bilden die Angaben des ZfKD, welches jährlich die Inzidenz und Prävalenz von Krebserkrankungen in Deutschland berichtet. Auf gesonderte Anfrage beim ZfKD wurden für die ALL (ICD-10 Code C91.0) die Inzidenz-Daten der letzten 5 zur Verfügung stehenden Jahre (2017 bis 2021) für Erkrankte der Altersklasse von mindestens 18 Jahren bereitgestellt (55) (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Anzahl der neuerkrankten erwachsenen ALL-Patientinnen und -Patienten ab 18 Jahren in Deutschland von 2017 bis 2021 nach Geschlecht

	2017		2018		2019		2020		2021	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
≥ 18 Jahre	244	342	253	353	237	339	236	311	225	304
Summe	586		606		576		547		529	
Quelle: (55)										

Um Unsicherheiten und Schwankungen hinsichtlich der Erkrankungsrate in Deutschland zu berücksichtigen, wird die niedrigste und höchste Fallzahl neuerkrankter erwachsener Patientinnen und Patienten mit ALL innerhalb der letzten zur Verfügung stehenden 5 Jahre (2017 bis 2021) verwendet. Entsprechend werden für die untere Inzidenzgrenze 529 (Jahr 2021) und für die obere Inzidenzgrenze 606 ALL-Erkrankte (Jahr 2018) im Alter ab 18 Jahren angenommen (Tabelle 3-4).

Zweiter Schritt: Bestimmung des Anteils an Erwachsenen mit B-Vorläufer-ALL

Bei der ALL der Erwachsenen stellt die B-Vorläufer-ALL mit 70 % aller ALL-Erkrankungen die größte Untergruppe dar (11). Bezüglich der Zahlen aus Schritt 1 entspricht dies für den deutschen Kontext einer jährlichen Inzidenz von 370 bis 424 Erwachsenen mit B-Vorläufer-ALL.

Dritter Schritt: Bestimmung des Anteils an Erwachsenen mit Ph- und CD19+ B-Vorläufer-ALL

Eine weitere Spezifizierung innerhalb der B-Vorläufer-ALL erfolgt anhand des Ph-Status. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL tritt dieses Chromosom bzw. das korrespondierende Fusionstranskript *BCR::ABL* mit einer Häufigkeit von 25 % bis 50 % auf (1, 11). Darauf basierend ist davon auszugehen, dass zwischen 50 % und 75 % der Erwachsenen mit B-Vorläufer-ALL eine Ph- Erkrankung aufweisen. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 185 bis 318 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL in Deutschland.

Das CD19-Molekül wird auf B-Lymphozyten vom pro-B- bis zum reifen B-Lymphozytenstadium und auf B-Zell-Malignomen wie der ALL exprimiert (33). Somit weisen fast alle erwachsenen B-ALL-Patientinnen und -Patienten (95 % bis 100 %) eine starke CD19-Expression auf (13, 56). Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 176 bis 318 Erwachsenen mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in Deutschland.

Vierter Schritt: Bestimmung des Anteils an Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL

Die Datenlage zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ist relativ eingeschränkt und daher mit Unsicherheiten verbunden. In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der Anteil der r/r Patientinnen und Patienten an der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL mit 30 % bis

51 % (63), 29 % bis 46 % (64) bzw. ca. 43 % bis 50 % (eigene Berechnung aus (65)) angegeben. Das IQWiG sah dies jeweils in der Größenordnung als weitestgehend plausibel an (66-68).

Zur Ableitung des Patientenanteils mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL wird in mehreren Schritten vorgegangen. Zunächst erfolgt die Ermittlung des Anteils an refraktären Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, anschließend wird der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach einer CR ein Rezidiv entwickeln, hergeleitet.

Patientenanteil mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL

Gemäß den Ergebnissen der GMALL-Studie 08/201, die Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ALL im Alter von 18 bis 55 Jahren einschloss, sprachen 1 % der Patientinnen und Patienten mit Ph- B-Vorläufer-ALL nicht auf die Therapie an (41). Deutlich höhere Anteilswerte finden sich bei Patientinnen und Patienten mit Ph- B-Vorläufer-ALL > 55 Jahre in der Studie GMALL02, in die ausschließlich ältere Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden: 75 % der Patientinnen und Patienten hatten nach der Induktionstherapie eine CR und 13 % verstarben, somit waren 12 % refraktär (40). Nachfolgend wird von einer Spanne von 1 % bis 12 % refraktärer Patientinnen und Patienten ausgegangen. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 2 bis 38 Erwachsenen mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL.

Patientenanteil mit rezidivierter Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv zu ermitteln, werden zunächst die Patientinnen und Patienten betrachtet, bei denen eine CR nach der ersten Therapie festgestellt wird und anschließend der Anteil derer ermittelt, die nach einer erreichten CR ein Rezidiv erleiden.

In der oben genannten GMALL-Studie 08/201 bzw. der Studie GMALL02 erreichten 75 % der älteren Patientinnen und Patienten (40) bzw. 94 % der Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren mit Ph- B-Vorläufer-ALL eine CR (41). Ausgehend von einer Spanne von 75 % bis 94 % an Patientinnen und Patienten, die eine CR erreichen, ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 132 bis 299 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL, die eine CR erreichen.

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach vorheriger CR werden zunächst diejenigen berücksichtigt, bei denen nach Ersttherapie eine CR dokumentiert wurde. Im Anschluss erfolgt die Bestimmung des Anteils, der nach einer erreichten CR eine allogene alloHSZT erhielt bzw. eine alternative Folgetherapie durchlief und die jeweiligen Rezidivraten aufsummiert. Dieses Vorgehen erlaubt eine Differenzierung zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne erstmalige CR.

In einer retrospektiven Studie schlossen Hofer et al. insgesamt 80 Patientinnen und Patienten ein, die zwischen 2009 und 2019 an der Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie des Universitätsspitals Zürich neu mit einer Ph- B-Vorläufer-ALL diagnostiziert wurden. (61). Bei 5 der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zeigte sich kein Ansprechen auf die Ersttherapie und sie erlitten ein Rezidiv oder waren refraktär, es lag also keine erstmalige CR vor. Unter Abzug dieser Patientinnen und Patienten lag die Anzahl derjenigen mit einer CR

somit bei 75. Von diesen 75 Patientinnen und Patienten erhielten 25 eine alloHSZT, was einem Anteil von 33,3 % entspricht. Im Umkehrschluss wurden 66,7 % der Patientinnen und Patienten mit erreichter CR im weiteren Verlauf alternativ behandelt (61).

In der international durchgeführten Studie UKALLXII/ECOG E2993 erhielten von 1.752 Patientinnen und Patienten, die sich in erster CR befinden, 711 Patientinnen und Patienten eine alloHSZT (62). Dies entspricht einem Anteil von 40,6 %. Dieser Anteil könnte überschätzt sein, da er sich in dieser Publikation nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit Ph- B-Vorläufer-ALL bezieht. Im Umkehrschluss erhielten 59,4 % der Patientinnen und Patienten keine alloHSZT, eine Unterschätzung dieses Anteils ist jedoch nicht auszuschließen. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 44 bis 117 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL, die eine alloHSZT erhalten. Im Umkehrschluss ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 78 bis 191 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL, die keine alloHSZT, sondern eine andere Therapie, z. B. eine autoHSZT oder eine Chemotherapie erhalten.

In der Studie UKALLXII/ECOG E2993 wiesen 13,2 % der Patientinnen und Patienten, die eine alloHSZT erhalten hatten, ein Frührezidiv und 1,3 % ein Spätrezidiv auf (62), somit wird insgesamt von einer Rezidivrate von 14,5 % ausgegangen. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 6 bis 18 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL, die eine alloHSZT erhalten und rezidivieren.

Von den Patientinnen und Patienten in der Studie UKALLXII/ECOG E2993, die keine alloHSZT, sondern entweder eine autoHSZT oder eine Chemotherapie erhielten, rezidierten von 1.041 Patientinnen und Patienten insgesamt 654 Patientinnen und Patienten (62). Dies entspricht einem Anteilswert von 62,8 %. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 49 bis 125 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL.

Wird die Anzahl der refraktären Patientinnen und Patienten (2 bis 38) und die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer alloHSZT (6 bis 18) bzw. mit Rezidiv nach einer autoHSZT oder einer Chemotherapie (49 bis 125) summiert, haben insgesamt 57 bis 181 Patientinnen und Patienten eine Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL. Dies entspricht einem Anteilswert von 32,4 % bis 56,9 % an allen Erwachsenen mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL.

Fünfter Schritt: Bestimmung des Patientenanteils mit einer MRD positiven Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR

Die nachfolgende Identifizierung der r/r Patientinnen und Patienten, die eine komplette Remission erreichen, aber noch eine MRD aufweisen, wurde mit Hilfe der beiden Studien 1022 (INO-VATE) und 00103311 (TOWER) vorgenommen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Chemotherapiestudienarm, der mit der ersten Salvage-Therapie eine zweite CR erreichte, betrug 28,8 % bis 36,5 %, dies entspricht 16 bis 66 Patientinnen und Patienten (57-59). Davon erreichten 28,1 % bzw. 39,1 % eine MRD-Negativität (57-60). Damit sind 60,9 % bis 71,9 % der Patientinnen und Patienten in zweiter CR MRD-positiv.

Daraus ergibt sich eine Spanne von 10 bis 47 Patientinnen und Patienten mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR (vgl. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz der MRD-positiven Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR bei Erwachsenen

	Inzidenz		% -Anteile	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Minimum	Maximum
Erster Schritt				
ALL, Datenjahre 2017 bis 2021, ≥ 18 Jahre ^a	529	606	-	-
Zweiter Schritt				
B-Vorläufer-ALL, ≥ 18 Jahre ^b	370	424	70,0 %	70,0 %
Dritter Schritt				
Ph- B-Vorläufer-ALL, ≥ 18 Jahre ^c	185	318	50,0 %	75,0 %
Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, ≥ 18 Jahre ^d	176	318	95,0 %	100,0%
Vierter Schritt				
Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ^e	57	181	32,4 % ^f	56,9 % ^f
Fünfter Schritt				
CR nach zweiter Behandlung von Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ^g	16	66	28,8 %	36,5 %
Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR^h	10	47	60,9 %	71,9 %
a: ZfKD, 2024 (55), S. 1 (vgl. Tabelle 3-4) b: NCCN, 2026 (11), S. MS-5 c: DGHO, 2026 (1), S. 20, NCCN, 2026 (11), S. MS-6, Table 1 d: Hoelzer et al., 2024 (13), S. 16; Raponi et al., 2011 (56), S. 1.100 e: Gökbuget et al., 2021 (41), Table 1; Gökbuget et al., 2022 (40), Table 1 ; Hofer et al., 2022 (61), Fig 1b, S. 1.099; Ganzel. et al., 2020 (62), S. 37; Table 1, S. 40 f: Die Bestimmung des Anteils an Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL an allen Erwachsenen mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurde der Anteil an refraktären Erwachsenen berechnet. Refraktärität bedeutet, dass kein Ansprechen auf die Therapie erfolgt ist. Der Anteil an rezidierten Erwachsenen ergibt sich aus dem Anteil derer, die nach erfolgter CR ein Rezidiv während oder nach einer alloHSZT, autoHSZT oder einer Chemotherapie aufweisen. Durch die Summierung der Anzahl der refraktären und rezidierten Erwachsenen ergibt sich ein Anteil von 32,4 % bis 56,9 % Erwachsenen mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, die refraktär sind oder ein Rezidiv erleiden. g: Dombret et al., 2017 (57), S. 9; Kantarjian et al., 2016 (59), S. 6, Table A; Dombret et al., 2019 (58), S. 6, Table 3 h: Dombret et al., 2017 (57), S. 9; Dombret et al., 2019 (58), S. 6 ; Kantarjian et al., 2016 (59); S. 8 und Table 2 ; Pfizer Pharma GmbH, 2023 (60), S. 7, Tabelle 6 Quelle: (69)				

Fazit

Zwischen 2017 und 2021 waren in Deutschland laut Daten des ZfKD pro Jahr 529 bis 606 Erwachsene an einer ALL erkrankt. Ausgehend von diesen Fallzahlen entsprechen

schätzungsweise jährlich **10 bis 47** Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR der Zielpopulation.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Blinatumomab	10 bis 47	9 bis 42 ^a
Die verwendeten Quellen sowie die zugehörigen Seitenzahlen sind in Tabelle 3-5 aufgeführt. a: 89,4 % Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt (70), S. 1; BMG (71), S. 76) Quelle: (69)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Bei 74.610.805 Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im November 2025 (71) und 83.497.147 Einwohnern in Deutschland zum 30.09.2025 (70) resultiert ein Anteil von 89,4 % GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung. Auf dieser Berechnungsgrundlage sind in Deutschland jährlich ca. **9 bis 42** Erwachsene mit einer MRD-positiven Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR innerhalb des GKV-Systems betroffen (vgl. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-7: Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden AWG

Wirkstoff (Vorgangsnummer)	Anwendungsgebiet gemäß G-BA-Beschluss	GKV- Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß G-BA- Beschluss	Einordnungs- fähigkeit innerhalb des vorliegenden Anwendungs- gebiets [ja/nein]
Blinatumomab (2025-03-01-D-1179) (72)	„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“	160 bis 270	nein ^a
Tisagenlecleucel (2023-09-01-D-976) (73)	„Kymriah wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).“	ca. 40 bis 90	nein ^a
Brexucabtagen- autoleucel / Autologe Anti-CD19- transduzierte CD3+ Zellen (2022-10-01-D-875) (74)	„Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“	ca. 81 bis 200	nein ^a
Blinatumomab (2021-02-01-D-610) (75)	„BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.“	ca. 5 bis 10	nein ^a

Wirkstoff (Vorgangsnummer)	Anwendungsgebiet gemäß G-BA-Beschluss	GKV- Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß G-BA- Beschluss	Einordnungs- fähigkeit innerhalb des vorliegenden Anwendungs- gebiets [ja/nein]
Ponatinib (2020-06-01-D-554) (76)	„Iclusig wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.“	ca. 25 bis 195	nein ^a
Blinatumomab (2019-02-15-D-429) (77)	„BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %.“	ca. 40 bis 110	ja
Blinatumomab (2017-06-15-D-289) (78)	„BLINCYTO wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“	ca. 60 bis 170	nein ^a
Inotuzumab ozogamicin (2017-07-15-D-297) (79)	„BESPOLSA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph +) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.“	ca. 120 bis 200	nein ^a
a: Die Patientengruppe liegt außerhalb des vorliegenden AWG.			

Die Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen im AWG wurden geprüft und im Kontext des aktuellen AWG eingeordnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst. Es wurde ein früherer Nutzenbewertungsbeschluss nach § 35a SGB V im vorliegenden AWG mit der Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429 (77) identifiziert. Hierbei handelt es sich um das Blinatumomab-Verfahren aus dem Jahr 2019, wobei die Population im früheren Nutzenbewertungsverfahren zusätzlich Patientinnen und Patienten in erster CR enthielt und entsprechend mehr Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aufwies. Die Population der Patientinnen und Patienten in erster CR ist im AWG F beschrieben (80).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Änderung der Inzidenz der ALL gegenüber dem Vorjahr im zeitlichen Verlauf der Jahre 2017 bis 2021 ist in Tabelle 3-8 dargestellt. Bei den erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren belaufen sich die Veränderungen gegenüber dem jeweiligen Vorjahr auf -5 bis +3 Prozentpunkte.

Tabelle 3-8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von ALL

	2017	2018	2019	2020	2021
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL					
Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre	586	606	576	547	529
Veränderung zum Vorjahr	-	+3 %	-5 %	-5 %	-3 %
Quellen: Tabelle 3-4 (55, 69)					

Die minimalen Schwankungen der Daten im Vergleich zu den Vorjahren werden als erwartbare Streuung der Erhebung interpretiert. Vermutlich sind sie u. a. auf die Auswirkungen der Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-Pandemie zurückzuführen. Eine richtungsweisende Tendenz ist hiervon nicht abzuleiten. Es liegen somit keine Hinweise für die begründete Annahme einer wesentlichen Änderung der Inzidenz im AWG der Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in den nächsten Jahren vor.

Die Daten der Versicherten in der GKV sind im Vergleich zu den Vorjahren konstant und es lässt sich keine richtungsweisende Tendenz ableiten (81-85). Zudem gibt es keine Hinweise, die auf eine Veränderung der Versichertenzahlen in der GKV in den nächsten Jahren hindeuten.

Basierend auf dem zeitlichen Verlauf der Inzidenz der ALL bei erwachsenen Patientinnen und Patienten sowie der stabilen Anzahl der GKV-Versicherten, die keine wesentlichen Veränderungen aufweisen, ist davon auszugehen, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation zu erwarten sind.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen

Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	Kein Zusatznutzen	9 bis 42

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Aufgrund des Mangels an öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten und der genannten Unsicherheiten wurden neben Registerdaten öffentlich verfügbare Literaturquellen herangezogen (vgl. Abschnitt 3.2.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Beschreibung und Charakterisierung der Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 wurde relevante Fachliteratur durch eine orientierende Freihandrecherche identifiziert.

Die Anzahl beim ZfKD registrierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALL wurde durch gezielte Anfrage ermittelt. Für die darauf aufbauende Schätzung der Inzidenz der Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (Abschnitt 3.2.3) wurde eine orientierende Freihandrecherche durchgeführt.

Für die Ermittlung des Anteils der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung (Abschnitt 3.2.4) wurden die Anzahl der GKV-Versicherten auf der Seite des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de>) und die Anzahl der Einwohner in Deutschland auf der Seite des Statistischen Bundesamtes (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/>) recherchiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt

sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2026. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2026. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 13.03.2026]
2. National Cancer Institute (NCI) 2024. Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. Stand: 28.03.2024. [online] URL: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq> [Abgerufen am: 14.04.2026]
3. American Cancer Society (ACS) 2025. Signs and Symptoms of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Stand: 13.08.2025. [online] URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8671.00.pdf> [Abgerufen am: 13.02.2026]
4. Bassan R, Gatta G, Tondini C et al. 2004. Adult acute lymphoblastic leukaemia. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 50(3): 223-61. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.11.003>
5. American Cancer Society (ACS) 2025. What Is Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)? Stand: 13.08.2025. [online] URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8669.00.pdf> [Abgerufen am: 13.02.2026]
6. Adamietz IA, Bremer M, Hoelzer D et al. 2009. Leukämien des Erwachsenen. Der Onkologe. 15(3): 311-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-008-1498-7>
7. Hemmati PG 2018. Chronische Leukämien. CME. 10/2018: 9-22.
8. Gökbuget N 2017. Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. Der Onkologe. 23(7): 522-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-017-0236-4>
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026. Stand: 11.08.2025. [online] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf [Abgerufen am: 29.01.2026]
10. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2021. Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter – S1 Leitlinie AWMF. Stand: 31.05.2021. [online] URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-0141_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2026. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026. Stand: 08.04.2026. [online] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf [Abgerufen am: 23.04.2026]
12. Eigendorff E, Hochhaus A 2015. Akute Leukämien des Erwachsenen. Der Pathologe. 36(5): 503-19. <http://dx.doi.org/10.1007/s00292-015-0087-y>

13. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N et al. 2023. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Annals of oncology*. 35(1): 15-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112>
14. Cooper SL, Brown PA 2015. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Clinics of North America*. 62(1): 61-73. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>
15. Hunger SP, Mullighan CG 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 373(16): 1541-52. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1400972>
16. Ceppi F, Giovanni C, Antonella C et al. 2015. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Review of Hematology*. 8(1): 57-70. <http://dx.doi.org/10.1586/17474086.2015.978281>
17. Gökbüget N, Kneba M, Raff T et al. 2012. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 120(9): 1868-76. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-09-377713>
18. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM et al. 2010. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 95(4): 589-96. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.014274>
19. Tavernier E, Boiron JM, Huguët F et al. 2007. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*. 21(9): 1907-14. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2404824>
20. Thomas X, Le QH 2003. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 8(4): 233-42. <http://dx.doi.org/10.1080/1024533031000153621>
21. Berry DA, Zhou S, Higley H et al. 2017. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA oncology*. 3(7): e170580-e. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0580>
22. Driessen EM, de Lorenzo P, Campbell M et al. 2016. Outcome of relapsed infant acute lymphoblastic leukemia treated on the interfant-99 protocol. *Leukemia*. 30(5): 1184-7. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.246>
23. Capria S, Molica M, Mohamed S et al. 2020. A review of current induction strategies and emerging prognostic factors in the management of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 13(7): 755-69. <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2020.1770591>
24. Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. 2014. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol*. 32(15): 1595-604. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.52.2425>
25. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S et al. 2008. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol*. 142(2): 227-37. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07185.x>
26. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S et al. 2024. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 143(19): 1903-30. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023023568>

27. German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) 2023. Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen (UCT), Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Die akute lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen – Wissenswerte Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige. Stand: Februar 2023. URL: https://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/pdf/literatur/2023-04-20-all_broschuere_v4.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
28. Jabbour EJ, Kantarjian HM, Gökbuget N et al. 2024. Frontline Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treatment and the emerging role of blinatumomab. Blood Cancer Journal. 14(1): 203. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-024-01179-4>
29. DuVall AS, McNeer J, Cheung MC et al. 2026. ASH 2026 Guidelines for Frontline Management of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. Blood Advances. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006469>
30. O'Dwyer KM, Winestone LE, Cheung MC et al. 2026. ASH 2026 Guidelines for Management of Relapsed/Refractory Disease in Adolescents and Young Adults with ALL. Blood Adv. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006479>
31. Kubaney HR, Montgomery KE, Guidry L et al. 2025. Blinatumomab Administration in Pediatric B-Lineage ALL: Expert Recommendations From the Children's Oncology Group. Clin J Oncol Nurs. 29(4): 303-12. <http://dx.doi.org/10.1188/25.Cjon.303-312>
32. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J, (Hrsg.) 2023. Das Blaue Buch. Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie. 8. Auflage. ISBN 978-3-662-67748-3. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-67749-0>
33. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al. 2017. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 376(9): 836-47. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-347. Datum des Gespräches: 25.02.2026. Data on file.
35. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM et al. 2016. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 101(12): 1524-33. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.144311>
36. Wermann WK, Gökbuget N 2018. Therapiestrategien bei Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie. Im Focus Onkologie 21 (3), S. 38–48.
37. Kraywinkel K, Spix C 2017. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. Der Onkologe. 23(7): 499-503. <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-017-0249-z>
38. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM et al. 2015. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. Cancer Causes Control. 26(11): 1627-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-015-0657-6>
39. Gökbuget N 2015. Aktuelle Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. Der Internist. 56(4): 344-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-014-3595-6>
40. Gökbuget N, Viardot A, Steffen B et al. 2022. Outcome of 841 Older Patients (>55 yrs) with Newly Diagnosed Ph/BCR-ABL Negative ALL Prospectively Treated According to Pediatric-Based, Age-Adapted GMALL Protocols. Blood. 140(Supplement 1): 121-3. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-158934>
41. Gökbuget N, Stelljes M, Viardot A et al. 2021. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute

- Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). Blood. 138(Supplement 1.): 362. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-146306>
42. Amgen Europe B.V. 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (Blinatumomab). Stand: November 2025. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
43. Gökbüget N, Stelljes, Fiedler W et al. 2025. Publication Number: 5124 - Abstract Title: Outcome of adult B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with blinatumomab in addition to chemotherapy independent of MRD: First results from the national GMALL registry.
44. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M et al. 2018. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 131(14): 1522-31. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322>
45. Gökbüget N, Dombret H, Giebel S et al. 2020. Blinatumomab vs historic standard-of-care treatment for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Eur J Haematol. 104(4): 299-309. <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13375>
46. Gökbüget N, Zugmaier G, Dombret H et al. 2020. Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Leukemia & Lymphoma. 61(11): 2665-73. <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2020.1780583>
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Blinatumomab (Akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Ablauf Befristung). Stand: 12.09.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-289.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Blinatumomab (akute lymphatische Leukämie: pädiatrische Patientinnen und Patienten) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 10.05.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2999/2019-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Blinatumomab (akute lymphatische Leukämie: Erwachsene mit minimaler Resterkrankung) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 10.05.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2968/2019-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-429.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Blinatumomab (Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 28.04.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4454/2021-02-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-610.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Blinatumomab (ALL mit Hochrisiko-Erstrezidiv: Kinder ≥ 1 bis < 18 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 27.10.2021. [online] URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4991/2021-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_D-703.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Blinatumomab (rezidierte / refraktäre ALL, Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 27.05.2025 [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8490/2025-03-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_D-1177.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Blinatumomab (ALL, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 27.05.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8546/2025-03-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_D-1179.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Blinatumomab (ALL mit Hochrisiko-Erstrezidiv: Kinder ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr). Stand: 27.05.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8553/2025-03-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_D-1178.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
55. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2024. ALL - Anzahl der Neuerkrankungen von 2017 bis 2021. Data on file.
56. Raponi S, Maria SDP, Stefania I et al. 2011. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leukemia & Lymphoma*. 52(6): 1098-107. <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2011.559668>
57. Dombret H, Topp MS, Schuh; A et al. 2017. Blinatumomab vs SOC chemotherapy in first salvage compared with second or greater salvage in a randomised Phase 3 study Abstract S478 and oral presentation (European Hematology Association). Data on file.
58. Dombret H, Topp MS, Schuh AC et al. 2019. Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 60(9): 2214-22. <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2019.1576872>
59. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al. 2016. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 375(8): 740-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509277>
60. Pfizer Pharma GmbH 2023. Fachinformation Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Inotuzumab ozogamicin). Stand: Dezember 2023. URL: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-16045.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
61. Hofer KD, Schanz U, Schwotzer R et al. 2022. Real-world outcomes in elderly ALL patients with and without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center evaluation over 10 years. *Ann Hematol*. 101(5): 1097-106. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-022-04793-z>
62. Ganzel C, Wang XV, Rowe JM et al. 2020. At three years, patients with acute lymphoblastic leukaemia are still at risk for relapse. Results of the international MRC UKALLXII/ECOG E2993 trial. *Br J Haematol*. 191(1): 37-43. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16616>

63. Amgen GmbH 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Blinatumomab (BLINCYTO®). Modul 3 A. Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Stand: 12.06.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1968/2017-06-12_Modul3A_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
64. Pfizer Pharma GmbH 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®). Modul 3A. Als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph +) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen. Stand: 12.07.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1996/2017-07-12_Modul3A_Inotuzumab%20Ozogamicin.pdf [Abgerufen am: 29.01.2026]
65. Gilead Sciences GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus®). Modul 3 A. Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 30.09.2022. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6124/2022_09_30_Modul3A_Brexu_Cel.pdf [Abgerufen am: 11.02.2026]
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 539. Blinatumomab (Akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Ablauf Befristung). Stand: 12.09.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-289.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 549. Inotuzumab Ozogamicin (rezidierte oder refraktäre CD22-positive B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Stand: 11.10.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1998/2017-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. IQWiG-Berichte – Nr. 1477. Brexucabtagen-Autoleucel (akute lymphatische r/r B-Zell-Leukämie, ab 26 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 22.12.2022. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6127/2022-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Brexucabtagen_D-875.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
69. Amgen GmbH 2026. Berechnung der Größe der Zielpopulation von Blinatumomab (BLINCYTO®) zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) in zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %. Data on file.

70. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Bevölkerungsstand Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stichtag 30.09.2025. Stand: 19.12.2025. [online] URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712> [Abgerufen am: 05.01.2026]
71. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - November 2025. Stand: 01.12.2025. [online] URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte> [Abgerufen am: 05.01.2026]
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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 (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert). Stand: 21.08.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7404/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1179.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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). Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiviert / refraktär, 0 ≤ 25 Jahre). Stand: 15.02.2024. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6478/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-976_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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). Brexucabtagen-Autoleucel (neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren). Stand: 16.03.2023. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5907/2023-03-16_AM-RL-XII_Brexucabtagen-Autoleucel_D-875_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiviert oder refraktär, Ph+ CD19+). Stand: 15.07.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4925/2021-07-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-610_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische Leukämie). Stand: 20.11.2020. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4549/2020-11-20_AM-RL-XII_Ponatinib_D-554_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten). Stand: 15.08.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3921/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). Stand: 7.12.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin. Stand: 18.01.2018. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3192/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
80. Amgen GmbH 2026. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Blinatumomab (BLINCYTO®). Modul 3 F. Behandlung von neu diagnostizierten Erwachsenen mit einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie mit Status einer minimalen Resterkrankung im Rahmen der Konsolidierungstherapie.
81. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 24.03.2021. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf [Abgerufen am: 14.03.2026]
82. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 31.03.2022. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf [Abgerufen am: 14.03.2026]
83. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2023. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 21.03.2023. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf [Abgerufen am: 14.03.2026]
84. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 07.05.2024. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf [Abgerufen am: 14.03.2026]
85. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 26.03.2025. [online] URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf [Abgerufen am: 14.03.2026]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	In Zyklen ^{a, b}	1 Zyklus	28 Tage pro Zyklus	28 Tage
			1 bis 3 optionale Zyklen	28 Tage pro Zyklus	28 bis 84 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR ^c	In Zyklen ^{a, b}	1 Zyklus	28 Tage pro Zyklus	28 Tage
			1 bis 3 optionale Zyklen	28 Tage pro Zyklus	28 bis 84 Tage
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					
a: Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt (1).					
b: Patienten können gemäß Fachinformation eine Behandlung mit einem Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 Zyklen Konsolidierungstherapie Blinatumomab erhalten (1).					
c: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Blinatumomab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-10 basieren auf der aktuellen Fachinformation (1).

Erwachsene mit einer MRD-positiven Ph- CD19+ B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter CR können laut Fachinformation einen Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 weiteren Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie, erhalten. Ein Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Intervall (insgesamt 42 Tage) (1). Für den Behandlungsmodus ergibt sich eine Spanne von 1 bis 4 Zyklen. Dies entspricht 28 Behandlungstagen und gegebenenfalls weiteren 28 bis 84 Behandlungstagen im Falle der optionalen Anwendung als Konsolidierungstherapie pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

Die Behandlung mit Blinatumomab kann unter der angegebenen maximalen Behandlungsdauer liegen, was tendenziell zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten führt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Blinatumomab

Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT. Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Anzahl der Behandlungen, zur Behandlungsdauer sowie zur Anzahl der Behandlungstage entsprechen den Angaben des zu bewertenden Arzneimittels.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentö-sen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	28 Tage ^a (1 Zyklus)	28 µg/Tag (1 DSF/Tag) (insgesamt 28 DSF)	28 DSF
		28 bis 84 Tage ^a (1 bis 3 optionale Zyklen)	28 µg/Tag (1 DSF/Tag) (insgesamt 28 DSF pro Zyklus)	28 DSF bis 84 DSF ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR ^c	28 Tage ^a (1 Zyklus)	28 µg/Tag (1 DSF/Tag) (insgesamt 28 DSF)	28 DSF
		28 bis 84 Tage ^a (1 bis 3 optionale Zyklen)	28 µg/Tag (1 DSF/Tag) (insgesamt 28 DSF pro Zyklus)	28 DSF bis 84 DSF ^b

a: Patienten können laut Fachinformation einen Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 weiteren Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie, erhalten. Ein einzelner Zyklus der Induktions- oder Konsolidierungstherapie von Blinatumomab umfasst 28 Tage (4 Wochen) einer intravenösen Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall (insgesamt 42 Tage). Die Mehrheit der Patienten, die auf Blinatumomab ansprechen, erreicht ein Ansprechen nach einem Zyklus (1).

b: Für die Konsolidierungstherapie mit 1 bis 3 Behandlungszyklen kommen bei Patienten mit einem KG ≥ 45 kg 28 DSF pro Zyklus bzw. 1 DSF pro Tag zum Einsatz, woraus sich ein Minimum von 28 DSF (1 Zyklus) bzw. ein Maximum von 84 DSF (3 Zyklen) ergibt (1).

c: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Blinatumomab

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird aus den jeweiligen Angaben gemäß der Fachinformation hinsichtlich Behandlungsmodus, Dosierung und Behandlungstagen Patient pro Jahr ermittelt. Die entsprechenden Angaben in Tabelle 3-11 basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Blinatumomab (1).

Bei Erwachsenen mit einer MRD-positiven Ph- CD19+ B-Zell-Vorläufer-ALL erfolgt die Behandlung mit Blinatumomab als Dauerinfusion über einen bis zu 4 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 28 µg. Der Jahresverbrauch pro Patientin bzw. Patient variiert abhängig von der Anzahl der Zyklen zwischen 28 und 112 Durchstechflaschen (DSF). Bei der Berechnung des durchschnittlichen Verbrauchs wurde der entstehende Verwurf berücksichtigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Blinatumomab

Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT. Die Angaben zur Zyklusdauer, zur Anzahl der Zyklen sowie zum Jahresverbrauch entsprechen den Angaben des zu bewertenden Arzneimittels.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Blinatumomab	2.615,04 € pro DSF	2.464,52 € (148,75 € ^a ; 1,77 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Blinatumomab ^c	2.615,04 € pro DSF	2.464,52 € (148,75 € ^a ; 1,77 € ^b)
a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V c: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT. Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 15.02.2026		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten pro Packung in Tabelle 3-12 berücksichtigen die aktuellen Apothekenabgabepreise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 15.02.2026. Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenabgabepreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils wirtschaftlichste Packung gemäß Dosierung herangezogen.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß

Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Behandlung	1
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	1 je Gabe	28 bis 112
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR ^b	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Behandlung	1
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	1 je Gabe	28 bis 112

a: Blinatumomab ist ein Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (1).

b: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen sind aufgrund von dynamischen Verhandlungen in Bezug auf die Hilfstaxe und aufgrund einer Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender und größtenteils nicht in öffentlichen Verträgen geregelter Abrechnungsmodalitäten mit hohen Unsicherheiten behaftet. Aus diesem Grund werden diese im Folgenden nicht berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Blinatumomab

Für die Behandlung der Zielpopulation mit Blinatumomab entstehen zusätzlich notwendige, für die GKV relevante Kosten durch die Bereitstellung einer Infusionspumpe.

Zusätzliche symptomatische und diagnostische Behandlungen sowie sonstige Pauschalen für die Behandlung einer Patientin oder eines Patienten mit komplexer hämato-onkologischer Erkrankung fallen unabhängig von den gewählten Therapieoptionen für alle Patientinnen und Patienten im AWG an. Die damit verbundenen Kosten werden daher nicht berücksichtigt.

Infusionspumpe

Blinatumomab wird mittels einer Infusionspumpe als intravenöse Dauerinfusion angewendet. Die aktuelle Fachinformation stellt folgende Anforderungen an die Infusionspumpe: programmierbar, verriegelbar, elastomerfrei und mit einem Alarm ausgestattet (1).

Auf dem deutschen Markt sind mehrere Infusionspumpen verschiedener Anbieter verfügbar, welche die genannten Spezifikationen erfüllen. Die Anbieter der Infusionspumpen bieten, neben dem Erwerb der Pumpe, zum Teil Leasingmodelle auf Monatsbasis an und kooperieren als Leistungserbringer nach § 126 SGB V mit den Kostenträgern. Aufgrund dessen ist eine Darstellung der Kosten für die Infusionspumpe nicht möglich, da Kauf- bzw. Leasingverträge nicht öffentlich zugänglich sind. Potenzielle zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können nicht beziffert werden.

Prämedikation

Gemäß Fachinformation sollten Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter CR 100 mg Prednison intravenös (i.v.) oder eine entsprechende Arzneimitteldosis (z. B. 16 mg Dexamethason) innerhalb von einer Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der Blinatumomab-Therapie erhalten (1).

Da vergleichbare Prämedikationen auch bei anderen Therapieoptionen im AWG eingesetzt werden, werden die damit verbundenen GKV-Leistungen im Rahmen dieser Bewertung nicht gesondert berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR werden pro Zyklus jeweils 28 Beutel mit Infusionslösung hergestellt. Bei Verwendung der erforderlichen 28 Infusionslösungen pro Zyklus ergibt sich somit die Notwendigkeit der Herstellung von 28 (1 Zyklus) bis maximal 112 Infusionslösungen (4 Zyklen).

Kostenunterschiede, die sich aufgrund regelhafter Unterschiede bei der Verordnung sonstiger Leistungen anhand der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben, treffen bei einer Behandlung mit Blinatumomab nicht zu.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Blinatumomab***

Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT. Die Angaben zu den benötigten zusätzlichen GKV-Leistungen und deren benötigte Anzahl entsprechen den obigen Angaben des zu bewertenden Arzneimittels.

Kostenunterschiede, die sich aufgrund regelhafter Unterschiede bei der Verordnung sonstiger Leistungen anhand der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben, treffen bei einer Behandlung mit Blinatumomab nicht zu.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bereitstellung einer Infusionspumpe	Nicht zutreffend
Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da die Kosten für die Bereitstellung einer Infusionspumpe stark differieren und nicht öffentlich zugänglich sind, ist eine exakte Benennung der möglichen notwendigen GKV-Kosten nicht möglich. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten die im stationären Bereich verwendete Pumpe auch weiterhin in der ambulanten Versorgung nutzen. Die Prämedikation wird im Rahmen der stationären Versorgung durch die entsprechende pauschale Vergütung gedeckt. Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass in der Regel keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen sind aufgrund von dynamischen Verhandlungen in Bezug auf die Hilfstaxe und aufgrund einer Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender und größtenteils nicht in öffentlichen Verträgen geregelter Abrechnungsmodalitäten mit hohen Unsicherheiten behaftet. Aus diesem Grund werden diese im Folgenden nicht berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR ^a	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Nicht zutreffend
Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt.			
a: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelposten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen

Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	69.006,56 €- 276.026,24 €	-	-	69.006,56 €- 276.026,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR ^b	69.006,56 €- 276.026,24 €	-	-	69.006,56 €- 276.026,24 €
a: Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt. b: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT. Quelle: (2)					

Zu bewertendes Arzneimittel

Blinatumomab

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ergeben sich für die Therapie mit Blinatumomab für Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR Jahrestherapiekosten in Höhe von 69.006,56 € bis 276.026,24 € (1 bis 4 Zyklen).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Blinatumomab

Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT. Die Angaben zu Arzneimittelkosten, zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, zur Hilfstaxe und zu den Jahrestherapiekosten entsprechen den obigen Angaben des zu bewertenden Arzneimittels.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL ist eine sehr seltene Erkrankung. Im AWG der MRD-positiven Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR sind ca. 9 bis 42 Erwachsene umfasst (siehe Abschnitt 3.2.4). Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, besteht das primäre Behandlungsziel in einer Heilung der Erkrankung. Blinatumomab ist in dieser Indikation Therapiestandard, weswegen davon auszugehen ist, dass der Großteil aller Patientinnen und Patienten mit Blinatumomab behandelt wird. Es ist anzunehmen, dass die durchschnittliche Zyklenzahl laut Fachinformation (1) unter der vorgesehenen maximalen Anzahl an Zyklen liegt, da einige Patientinnen und Patienten die Therapie vorzeitig beenden, z. B. aufgrund des Erhalts einer alloHSZT.

Kontraindikationen

Laut der aktuellen Fachinformation bestehen für die Zielpopulation Einschränkungen der Anwendungsmöglichkeiten von Blinatumomab aufgrund von Kontraindikationen bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels. Des Weiteren ist das Stillen für Patientinnen während und für mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit Blinatumomab kontraindiziert (1).

Beschreibung der stationären und ambulanten Versorgungsanteile

Laut Fachinformation wird für die Behandlung der MRD-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter CR ein stationärer Aufenthalt für die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage nachfolgender Zyklen empfohlen (1). Alle weiteren Behandlungstage erfolgen in der Regel ambulant.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wird angenommen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten, die für eine Therapie mit Blinatumomab infrage kommen, eine Therapie mit Blinatumomab erhalten. Aufgrund der geringen Patientenzahlen und der damit verbundenen Unsicherheiten sind Annahmen zum Versorgungsanteil nicht präzise zu treffen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus, der Dosierung und Dauer der Behandlung wurden der aktuellen Fachinformation von Blinatumomab entnommen (1).

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2026) entnommen und die Jahrestherapiekosten berechnet. Die Identifikation zusätzlicher GKV-Leistungen gemäß der Fachinformation erfolgte auf Grundlage der in der Hilfstaxe sowie im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog beschriebenen abrechnungsfähigen Leistungen.

Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien für Deutschland und Europa (3, 4).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen Europe B.V. 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (Blinatumomab). Stand: November 2025. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
2. Amgen GmbH 2026. Berechnung der Größe der Jahrestherapiekosten. Data on file.
3. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S et al. 2024. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 143(19): 1903-30. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023023568>
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2026. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2026. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 13.03.2026]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation und der Fachinformation von BLINCYTO[®] entnommen worden (1, 2).

Anforderungen an die Diagnostik

Es sind keine über die ärztliche Routine hinausgehenden Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit ALL erforderlich.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals sowie spezielle Notfallmaßnahmen

Die Behandlung sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes begonnen werden, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist.

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

MRD-positive B-Zell-Vorläufer-ALL

Wenn die Anwendung von BLINCYTO zur Behandlung einer Philadelphia-Chromosom negativen, MRD-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL in Erwägung gezogen wird, muss eine quantifizierbare MRD mithilfe eines validierten Tests mit einer Mindestsensitivität von 10^{-4} bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die klinische Testung der MRD ist, unabhängig von der gewählten Methode, durch ein qualifiziertes, in der Methode erfahrenes Labor und gemäß fest etablierten technischen Leitlinien durchzuführen.

Patienten können 1 Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 weiteren Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie, erhalten. Ein einzelner Zyklus der Induktions- oder Konsolidierungstherapie von BLINCYTO umfasst 28 Tage (4 Wochen) einer intravenösen Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall (insgesamt 42 Tage). Die Mehrheit der Patienten, die auf Blinatumomab ansprechen, erreicht ein Ansprechen nach einem Zyklus (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Daher sind der

mögliche Nutzen und die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit einer Fortsetzung der Therapie bei Patienten, die nach 1 Behandlungszyklus keine hämatologische und/oder klinische Besserung aufweisen, vom behandelnden Arzt zu beurteilen. Siehe Tabelle 3-17 für Angaben zur empfohlenen täglichen Dosis.

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei erwachsenen Patienten mit MRD-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL

Körpergewicht	Behandlungszyklus/Behandlungszyklen	
	Tag 1-28	Tag 29-42
45 kg oder mehr (Festdosis)	28 µg/Tag	14-tägiges behandlungsfreies Intervall
Weniger als 45 kg (KOF-basierte Dosis)	15 µg/m ² /Tag (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten)	14-tägiges behandlungsfreies Intervall

Dosisanpassungen für alle Indikationen

Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO-Behandlung ist nach Bedarf bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation): Zytokinfreisetzungs-Syndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.

Wenn die Unterbrechung der Behandlung nach einer Nebenwirkung nicht länger als 7 Tage andauert, ist dieser Zyklus bis zum Erreichen von insgesamt 28 Infusionstagen, einschließlich der Tage vor und nach der Unterbrechung dieses Zyklus, fortzusetzen. Wenn eine Unterbrechung aufgrund einer Nebenwirkung länger als 7 Tage andauert, ist mit einem neuen Zyklus zu beginnen. Falls die Toxizität länger als 14 Tage bis zum Abklingen andauert, ist die BLINCYTO-Behandlung dauerhaft abzusetzen, außer wenn in Tabelle 5 der Fachinformation anderweitig beschrieben. Informationen zu Empfehlungen für das Management des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS), siehe Tabelle 6 in der Fachinformation.

Stationärer Aufenthalt

Für die Behandlung bei Philadelphia-Chromosom-negativer, MRD-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage nachfolgender Zyklen empfohlen.

Art der Anwendung

BLINCYTO ist zur intravenösen Anwendung.

Hinweise zu Handhabung und Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. der Fachinformation.

BLINCYTO wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert. Die Pumpe sollte programmierbar, verriegelbar, elastomerfrei und mit einem Alarm ausgestattet sein.

Das Ausgangsvolumen (270 ml) ist größer als das beim Patienten angewendete Volumen (240 ml), um das Füllen des Infusionsschlauchs zu berücksichtigen und sicherzustellen, dass der Patient die vollständige BLINCYTO-Dosis erhält.

Die fertig zubereitete BLINCYTO-Infusionslösung entsprechend den Anweisungen auf dem Apotheken-Etikett auf dem vorbereiteten Beutel mit einer der folgenden konstanten Infusionsraten infundieren:

- Infusionsrate von 10 ml/h über eine Dauer von 24 Stunden
- Infusionsrate von 5 ml/h über eine Dauer von 48 Stunden
- Infusionsrate von 3,3 ml/h über eine Dauer von 72 Stunden
- Infusionsrate von 2,5 ml/h über eine Dauer von 96 Stunden

Die fertig zubereitete BLINCYTO-Infusionslösung soll unter Verwendung eines intravenösen Infusionsschlauches, der einen sterilen, nicht-pyrogenen In-Line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 Mikrometern und geringer Protein-Bindungskapazität enthält, angewendet werden.

Wichtiger Hinweis: Den BLINCYTO-Infusionsschlauch nicht durchspülen, insbesondere beim Wechseln des Infusionsbeutels. Durchspülen beim Wechsel des Infusionsbeutels oder beim Beenden der Infusion kann zu einer Überdosierung und nachfolgenden Komplikationen führen. Wenn BLINCYTO über einen mehrlumigen Venenkatheter angewendet wird, sollte BLINCYTO über ein eigens dafür bestimmtes Lumen infundiert werden.

Die Wahl der Infusionsdauer sollte durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Wechsel der Infusionsbeutel und des Körpergewichts des Patienten erfolgen. Die therapeutische Zieldosis des anzuwendenden BLINCYTO ändert sich nicht.

Wechsel von Infusionsbeuteln

Der Infusionsbeutel muss aus Gründen der Sterilität mindestens alle 96 Stunden durch medizinisches Fachpersonal gewechselt werden.

Besondere Populationen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren) erforderlich, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Pharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass eine Auswirkung der Leberfunktion zu Therapiebeginn auf die Blinatumomab-Exposition nicht zu erwarten und eine Anpassung der Anfangsdosis nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLINCYTO wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Kindern im Alter von < 1 Jahr vor. Derzeit verfügbare Daten bei Kindern sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 der Fachinformation beschrieben.

Prämedikation und weitere Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung***MRD-positive B-Zell-Vorläufer-ALL***

100 mg Prednison intravenös oder eine entsprechende Arzneimitteldosis (z. B. 16 mg Dexamethason) sollten 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO-Therapie angewendet werden.

Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen.

Es wird eine prophylaktische intrathekale Chemotherapie vor und während der BLINCYTO-Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen.

Überwachungsmaßnahmen***Neurologische Ereignisse, einschließlich ICANS***

Es wird empfohlen, dass Patienten vor Beginn einer BLINCYTO-Therapie neurologisch untersucht sowie klinisch auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse, einschließlich ICANS, überwacht werden (z. B. Schreibtest, der Teil einer umfassenden neurologischen Untersuchung sein kann); siehe auch Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Patienten mit Down-Syndrom können unter der Behandlung mit BLINCYTO ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle haben. Bei diesen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit BLINCYTO eine Krampfanfall-Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

Infektionen

Patienten, die BLINCYTO erhalten, sollten bezüglich Anzeichen und Symptomen von Infektionen klinisch überwacht und angemessen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Zytokinfreisetzungs-Syndrom und Infusionsreaktionen

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome eines Zytokinfreisetzungs-Syndroms überwacht werden.

Patienten sollten insbesondere während der Initiierung des ersten und zweiten Behandlungszyklus engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht und entsprechend behandelt werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Hämophagozytische Lymphohistiozytose / Immuneffektorzell-assoziiertes hämophagozytisches Lymphohistiozytose-ähnliches Syndrom (IEC-HS)

Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von HLH/IEC-HS überwacht werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von TLS, einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts in den ersten 48 Stunden nach der ersten Infusion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Neutropenie und febrile Neutropenie

Laborparameter (einschließlich aber nicht limitiert auf Anzahl der weißen Blutkörperchen und absolute Neutrophilenzahl) sollten routinemäßig, während der BLINCYTO-Infusion, insbesondere innerhalb der ersten 9 Tage des ersten Zyklus, überwacht und entsprechend behandelt werden.

Erhöhte Leberenzyme

Die Überwachung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gammaglutamyl-Transferase (GGT) und Gesamtbilirubin im Blut sollte vor dem Start und während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere während der ersten 48 Stunden der ersten 2 Zyklen, durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Pankreatitis

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis überwacht werden. Die Einschätzung des klinischen Zustands der Patienten kann eine körperliche Untersuchung, die Laboruntersuchung von Serum-Amylase und Serum-Lipase sowie bildgebende Verfahren für das Abdomen wie Ultraschall und andere geeignete diagnostische Maßnahmen beinhalten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Leukenzephalopathie, einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie

Aufgrund der Möglichkeit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome hin überwacht werden. Im Falle verdächtiger Ereignisse sind die Beratung durch einen Neurologen, ein MRT des Gehirns und die Untersuchung von Liquor (CSF) in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

CD19-negatives Rezidiv

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Beurteilung der CD19-Expression zum Zeitpunkt der Knochenmarkuntersuchung gewidmet werden.

Linienwechsel von einer ALL zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML)

Alle Rezidivpatienten sollten auf das Vorliegen einer AML überwacht werden.

Impfungen

Die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird für mindestens zwei Wochen vor dem Beginn der BLINCYTO-Behandlung, während der Behandlung und bis zur Erholung der B-Lymphozyten auf normale Werte nach dem letzten Behandlungszyklus nicht empfohlen.

Aufgrund der Möglichkeit eines Abbaus von B-Lymphozyten bei Neugeborenen nach Blinatumomab-Exposition während der Schwangerschaft, sollten Neugeborene auf einen Abbau der B-Lymphozyten hin überwacht werden und Impfungen mit viralen Lebendimpfstoffen sollten verschoben werden, bis der B-Lymphozytenwert des Säuglings sich erholt hat (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der Behandlung mit BLINCYTO eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Ergebnisse aus in vitro-Untersuchungen mit humanen Hepatozyten weisen darauf hin, dass Blinatumomab die CYP450-Enzym-Aktivitäten nicht beeinträchtigt hat.

Der Beginn der BLINCYTO-Behandlung führt in den ersten Tagen der Behandlung zur vorübergehenden Ausschüttung von Zytokinen, die möglicherweise die CYP450-Enzyme unterdrücken. Patienten, die Arzneimittel erhalten, die CYP450- und Transporter-Substrate mit einer eingeschränkten therapeutischen Breite sind, sollten in dieser Zeit bezüglich unerwünschter Wirkungen (z. B. Warfarin) oder Wirkstoffkonzentrationen (z. B. Cyclosporin) überwacht werden. Die Dosis der Begleitmedikation sollte nach Bedarf angepasst werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von BLINCYTO® entnommen worden (1).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt D der Produktinformation von BLINCYTO® entnommen worden (1).

Neben den üblichen Maßnahmen, wie Einreichung einer aktualisierten Version des Risiko-Management-Plans (risk management plan, RMP), sind folgende Maßnahmen umzusetzen:

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich vor der Markteinführung von BLINCYTO in jedem Mitgliedstaat mit der nationalen Zulassungsbehörde bezüglich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten sowie alle anderen Aspekten des Programms, abstimmen.

Das Schulungsprogramm hat das Ziel, über wichtige Risiken im Zusammenhang mit BLINCYTO zu informieren, und zwar über das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird sicherstellen, dass nach Absprache und im Einvernehmen mit den nationalen Zulassungsbehörden in jedem Mitgliedsstaat, in dem BLINCYTO vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten / Betreuungspersonen, die erwartungsgemäß BLINCYTO verschreiben, abgeben und anwenden, mit Schulungsmaterialien für Ärzte, Apotheker, medizinisches Fachpersonal, Patienten / Betreuungspersonen sowie Patientenkarte versorgt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Studie 20150136: eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit, Anwendung und Behandlungspraxis von Blinatumomab*.	Q1 2025
*Das Studienprotokoll muss innerhalb von 2 Monaten nach der Genehmigung durch die EU-Kommission erstellt und dem PRAC zur Durchsicht vorgestellt werden.	

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Studie 20180130: eine Beobachtungsstudie zur näheren Charakterisierung der Langzeitsicherheit von BLINCYTO einschließlich entwicklungsrelevanter Aspekte, HSZT und sekundärer Malignität bei pädiatrischen Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL, die entweder mit Blinatumomab oder Chemotherapie und anschließender Transplantation behandelt wurden*.	Q4 2038
*3 Monate nach der Genehmigung durch die EU-Kommission muss das Studienprotokoll erstellt und dem PRAC zur Durchsicht vorgestellt werden.	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Angaben basieren auf der Fachinformation und dem RMP (2, 3).

Der RMP, der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von Blinatumomab zu minimieren und einen bestimmungsmäßigen Gebrauch zu sichern. Tabelle 3-18 beschreibt alle Maßnahmen zur Risikominimierung („Risk Minimization Activities“). Des Weiteren werden in Tabelle 3-19 laufende und zusätzlich geplante Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans aufgeführt.

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Neurologische Ereignisse einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: - Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung - Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Abschnitt 4.7, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen - Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: - Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO beachten? - Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: - Empfehlungen für das Grading und für das Management von ICANS sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. - Empfehlungen zur Überwachung der Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse einschließlich ICANS bei der Behandlung mit Blinatumomab sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: - Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal, Schulungsmaterial für Patienten (einschließlich Betreuungspersonen), Patientenkarte
Opportunistische Infektionen	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: - Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: - Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren:	Keine

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	• Empfehlungen zur Überwachung der Anzeichen und Symptome von Infektionen bei der Behandlung mit Blinatumomab sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Anweisungen zur aseptischen Zubereitung von Blinatumomab sind in Abschnitt 6.6 der Fachinformation enthalten. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	
Zytokin- freisetzung- Syndrom	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen • Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften • Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: • Empfehlungen zur Überwachung der Anzeichen und Symptome von CRS bei der Behandlung mit Blinatumomab und Anweisungen zur Einleitung der Behandlung mit Blinatumomab sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Patientenkarte
Wichtige potenzielle Risiken		
Toxizitäten im Zusammenhang mit hämatopoetischer Stammzelltrans- plantation bei Kindern	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: • Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten	Keine

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	ärztlichen Verschreibung unterliegt.	
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten, die sich kürzlich einer HSZT unterzogen haben	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Antitumor-Therapien (einschließlich Bestrahlung)	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Immuntherapien	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems, und des Immunsystems	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Nachfolgendes Rezidiv einer Leukämie bei Kindern einschließlich im ZNS	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Langzeit-Toxizität bei Kindern	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine

Sicherheits-bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	
Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Quelle: (3)		

Tabelle 3-19: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
Studie 20180130: Beobachtungsstudie zur näheren Charakterisierung der Langzeitsicherheit einschließlich entwicklungsrelevanter Aspekte, HSZT und sekundärer Malignität bei pädiatrischen Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL, die entweder mit Blinatumomab oder Chemotherapie und anschließender Transplantation behandelt wurden Kategorie 1	<u>Primäre Ziele:</u> Schätzung der Inzidenz von neuro-psychomotorischen Entwicklungsstörungen, Störungen des endokrinen Systems, neurologischen Störungen, und Störungen des Immunsystems (einschließlich Autoimmun-Erkrankungen und Impfversagen)	HSZT-bedingte Toxizität bei Kindern Langzeit-Sicherheit und -Effektivität Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems, und des Immunsystems Nachfolgendes Rezidiv der Leukämie bei Kindern, einschließlich im ZNS Langzeit-Toxizität bei Kindern Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern	Laufend	Finales Protokoll: Q1 2020 Interim-Analysen: Alle zwei Jahre nach Start der Datenerhebung Abschließender klinischer Studienbericht: Q4 2038
Studie 20150136: Nicht-interventionelle Unbedenklichkeits-	<u>Primäre Ziele:</u> Beschreibung des Sicherheitsprofils von	Neurologische Ereignisse einschließlich	Laufend	Protokoll v1.1 vom

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
prüfung zur Sicherheit und Wirksamkeit, sowie zum Gebrauch und zur klinischen Routinepraxis von Blinatumomab Kategorie 1	Blinatumomab in der routinemäßigen klinischen Praxis in europäischen Ländern durch Charakterisierung spezifischer unerwünschter Ereignisse (Zytokinfreisetzungs- Syndrom, neurologische Ereignisse, und opportunistische Infektionen) Beurteilung der Häufigkeit und der Arten von Medikationsfehlern mit Blinatumomab, die in Patientenakten identifiziert werden <u>Sekundäre Ziele:</u> Beurteilung der Inzidenz aller unerwünschter Ereignisse Beurteilung der Inzidenz von speziellen unerwünschten Ereignissen und allen unerwünschten Ereignissen aus dieser Studie in Patienten- Subgruppen, die durch demografische und klinische Faktoren definiert sind Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte generell und in Patienten-Subgruppen, die durch demografische und klinische Faktoren definiert sind Beschreibung des Gebrauchs von Blinatumomab und Inanspruchnahme ausgewählter Ressourcen im Gesundheitswesen in der routinemäßigen	Immuneffektorzell- assoziiertes Neurotoxizitäts- syndrom (ICANS), opportunistische Infektionen, Zytokinfreisetzungs- Syndrom, Medikationsfehler, Anwendung bei Patienten, die sich kürzlich einer HSZT unterzogen haben, vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Antitumor- Therapien (einschließlich Bestrahlung), vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Immuntherapien, Langzeit-Sicherheit und -Effektivität		06. September 2016 Einreichung: 22. Januar 2016 Annahme des Draft-Protokolls am 02. September 2016 durch das Pharmaco- vigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Zwischenberichte: Der aktuellste Stand in Bezug auf den Einschluss wird in jedem PSUR / PBRER vorgelegt Jährliche Zwischenberichte werden zusammen mit dem entsprechenden PSUR / PBRER vorgelegt (beginnend mit PSUR / PBRER Nr. 3) Abschließender klinischer Studienbericht erwartet: Q1 2025

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
	klinischen Praxis			
Studie 20170610: Beobachtungsstudie zu Gesamtüberleben und Inzidenz von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit B-Zell akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach allogener Stammzell- transplantation: Induktion mit Blinatumomab versus Chemotherapie ohne Blinatumomab – eine Analyse der Datenbank des “Center for International Blood and Marrow Transplant Research” Kategorie 3	<u>Primäre Ziele:</u> Beschreibung der Tag 100-Mortalität Abschätzung der Inzidenz von Graft versus Host Disease (GvHD) (akut und chronisch)	Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Laufend	Finales Protokoll: Q1 2020 Abschließender klinischer Studienbericht erwartet: Q2 2025
Quelle: (3)				

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Ziel der Informationsbeschaffung war die Darstellung der aktuellen Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Blinatumomab. Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, der Produktinformation und dem RMP entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Amgen Europe B.V. 2026. Produktinformation BLINCYTO®. Anhang I bis III. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
2. Amgen Europe B.V. 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (Blinatumomab). Stand: November 2025. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
3. Amgen Europe B.V. 2025. European Union Risk Management Plan BLINCYTO® (Blinatumomab) Version 19.0.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Fachinformation BLINCYTO® Stand November 2025			
1	Infusion	„BLINCYTO wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe über einen Zeitraum von bis zu 96 Stunden infundiert.“ (Seite 5, Abschnitt 4.2)	ja
2	Behandlung / Überwachung	„Die Behandlung sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes begonnen werden, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2) „Für den Beginn aller folgenden Zyklen und für eine Wiederaufnahme der Behandlung (z. B. wenn die Behandlung für 4 oder mehr Stunden unterbrochen wird) wird die Überwachung durch eine medizinische Fachkraft oder ein stationärer Aufenthalt empfohlen.“ (Seite 1,	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Abschnitt 4.2)	
3	Prämedikation mit Dexamethason oder Prednison	<i>Rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer-ALL</i> „Bei erwachsenen Patienten sollten 20 mg Dexamethason intravenös 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO-Therapie angewendet werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2) „Bei pädiatrischen Patienten sollten 10 mg/m² Dexamethason (20 mg dürfen nicht überschritten werden) oral oder intravenös 6 bis 12 Stunden vor dem Beginn der BLINCYTO-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden. Anschließend sollten 5 mg/m² Dexamethason oral oder intravenös innerhalb von 30 Minuten vor Beginn der BLINCYTO-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2) „Patienten mit ≥ 50 % leukämischer Blasten im Knochenmark oder > 15.000/Mikroliter leukämischer Blasten im peripheren Blut sollten mit Dexamethason behandelt werden (24 mg/Tag dürfen nicht überschritten werden).“ (Seite 2, Abschnitt 4.2) <i>MRD-positive B-Zell-Vorläufer-ALL</i> „100 mg Prednison intravenös oder eine entsprechende Arzneimitteldosis (z. B. 16 mg Dexamethason) sollten 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO-Therapie angewendet werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<i>B-Zell-Vorläufer-ALL in der Konsolidierungstherapie</i> „Bei erwachsenen Patienten sollten 20 mg Dexamethason intravenös innerhalb von 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO-Therapie angewendet werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2) <i>Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL</i> „Bei pädiatrischen Patienten sollten 5 mg/m² Dexamethason (20 mg dürfen nicht überschritten werden) vor der ersten BLINCYTO-Dosis im ersten Zyklus sowie bei Wiederaufnahme einer Infusion nach einer Unterbrechung von 4 Stunden oder länger im ersten Zyklus angewendet werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	
4	Begleitbehandlung mit Antipyretika	„Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) zur Fiebersenkung wird während der ersten 48 Stunden jedes Behandlungszyklus empfohlen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	nein
5	ZNS-Prophylaxe	„Es wird eine prophylaktische, intrathekale Chemotherapie vor und während der BLINCYTO-Therapie empfohlen, um einem ALL-Rezidiv im Zentralnervensystem vorzubeugen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	nein
6	Diagnose und Management neurologischer Ereignisse, einschließlich ICANS	„Es wird empfohlen, dass Patienten vor Beginn einer BLINCYTO-Therapie neurologisch untersucht sowie klinisch auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse, einschließlich ICANS, überwacht werden (z. B. Schreibtest, der Teil einer umfassenden neurologischen Untersuchung sein kann). Das Management dieser Anzeichen und Symptome bis zu ihrem Verschwinden kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein dauerhaftes Absetzen von BLINCYTO und / oder eine Behandlung mit Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich machen. Im Falle eines Krampfanfalls	nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		wird eine Sekundärprophylaxe mit geeigneten Antikonvulsiva, z. B. Levetiracetam, empfohlen.“ (Seite 6, Abschnitt 4.4) „Patienten mit Down-Syndrom können unter der Behandlung mit BLINCYTO ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle haben. Bei diesen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit BLINCYTO eine Krampfanfall-Prophylaxe in Betracht gezogen werden.“ (Seite 6, Abschnitt 4.4)	
7	Diagnose und Management von Infektionen	„Patienten, die BLINCYTO erhalten, sollten bezüglich Anzeichen und Symptomen von Infektionen klinisch überwacht und angemessen behandelt werden. Das Management von Infektionen kann entweder eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).“ (Seite 6, Abschnitt 4.4)	nein
8	Diagnose des Zytokinfreisetzungs-Syndroms	„Schwerwiegende Nebenwirkungen, die Anzeichen und Symptome von CRS sein könnten, schlossen Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie, erhöhtes Gesamtbilirubin und Übelkeit ein. Diese Ereignisse führten selten zum Absetzen von BLINCYTO. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines CRS betrug 2 Tage. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse überwacht werden.“ (Seite 6, Abschnitt 4.4)	nein
9	Überwachung auf und Behandlung von Infusionsreaktionen	„Patienten sollten insbesondere während der Initiierung des ersten und zweiten Behandlungszyklus engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Die Anwendung von Antipyretika (z. B. Paracetamol) wird zur Senkung von Fieber innerhalb der ersten 48 Stunden jedes Zyklus empfohlen. Es ist wichtig, die Behandlung mit BLINCYTO entsprechend der in Abschnitt 4.2 empfohlenen Anfangsdosis zu	nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		beginnen (Zyklus 1, Tage 1 - 7), um das Risiko für ein CRS zu minimieren.“ (Seite 6, Abschnitt 4.4) „Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).“ (Seite 6, Abschnitt 4.4).	
10	Diagnose und Management des IEC-HS	„Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von HLH/IEC-HS überwacht werden. Bei Verdacht auf HLH/IEC-HS muss die Behandlung mit BLINCYTO unterbrochen werden, um eine diagnostische Abklärung einzuleiten, einschließlich Ermittlung alternativer Ursachen von HLH wie Infektionen, Malignome und Autoimmunerkrankungen. Die umgehende Einleitung einer Behandlung für HLH/IEC-HS (z. B. Kortikosteroide, immunsuppressive oder Zytokin-gerichtete Therapie und supportive Behandlung) sollte den institutionellen oder veröffentlichten Leitlinien folgen.“ (Seite 6, Abschnitt 4.4).	nein
11	Diagnose und Management des TLS	„Es sollten geeignete prophylaktische Maßnahmen, einschließlich einer aggressiven Hydratation und einer Therapie zur Reduktion der Harnsäure (wie Allopurinol oder Rasburicase), zur Vermeidung und Behandlung von TLS während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere bei Patienten mit einer ausgeprägteren Leukozytose oder einer hohen Tumorlast, ergriffen werden. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von TLS, einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts, in den ersten 48 Stunden nach der ersten Infusion überwacht werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
12	Diagnose einer Neutropenie oder febrilen Neutropenie	„Laborparameter (einschließlich, aber nicht limitiert auf Anzahl der weißen Blutkörperchen und absolute Neutrophilenzahl) sollten routinemäßig während der BLINCYTO-Infusion, insbesondere innerhalb der ersten 9 Tage des ersten Zyklus, überwacht und entsprechend behandelt werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	nein
13	Überwachung und Management von Lebertransaminasen	„Die Überwachung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gammaglutamyl-Transferase (GGT) und Gesamtbilirubin im Blut sollte vor dem Start und während der Behandlung mit BLINCYTO, insbesondere während der ersten 48 Stunden der ersten 2 Zyklen, durchgeführt werden. Das Management dieser Ereignisse kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	nein
14	Diagnose und Management einer Pankreatitis	„Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis überwacht werden. Die Einschätzung des klinischen Zustands der Patienten kann eine körperliche Untersuchung, die Laboruntersuchung von Serum-Amylase und Serum-Lipase sowie bildgebende Verfahren für das Abdomen wie Ultraschall und andere geeignete diagnostische Maßnahmen beinhalten. Das Management einer Pankreatitis kann entweder die temporäre Unterbrechung oder das Absetzen von BLINCYTO erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	nein
15	Diagnose und Management einer Leukenzephalopathie (einschließlich PML)	„Aufgrund der Möglichkeit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome hin überwacht werden. Im Falle verdächtiger Ereignisse sind die	nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Beratung durch einen Neurologen, ein MRT des Gehirns und die Untersuchung von Liquor (CSF) in Betracht zu ziehen, siehe Abschnitt 4.8.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	
16	Überwachung auf Vorliegen einer AML	„Alle Rezidivpatienten sollten auf das Vorliegen einer AML überwacht werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	nein
17	Beurteilung der CD19-Expression	„Besondere Aufmerksamkeit sollte der Beurteilung der CD19-Expression zum Zeitpunkt der Knochenmarkuntersuchung gewidmet werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von BLINCYTO® ist November 2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für

die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Amgen Europe B.V. 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (Blinatumomab). Stand: November 2025. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden

sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studien- registers / der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Nicht zutreffend								
Gesamt								
In Prozent (%)								
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer).								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.