

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 3 B

*Behandlung der Philadelphia-Chromosom-negativen,
CD19-positiven B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie, die
refraktär ist oder nach ≥ 2 Vortherapien oder nach allogener
Stammzelltransplantation rezidiviert ist, im Alter von ≥ 1 Monat
bis 17 Jahren*

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
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	19
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	101
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	108

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	109
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinisches Bild der ALL.....	25
Tabelle 3-2: Prognosefaktoren bei der B-ALL von pädiatrischen Patientinnen und Patienten	29
Tabelle 3-3: Wichtigste Komponenten der ALL-Therapie	32
Tabelle 3-4: Anzahl der neuerkrankten pädiatrischen ALL-Patientinnen und -Patienten von 0 bis 17 Jahre in Deutschland von 2020 bis 2024 nach Geschlecht.....	40
Tabelle 3-5: Inzidenz der Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten.....	42
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-7: Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden AWG.....	44
Tabelle 3-8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von ALL	46
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	76
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL	85
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	93
Tabelle 3-19: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans.....	96
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	101

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	110
---	-----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Ablauf der ALL-Therapie.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abl.	Amtsblatt
Abs.	Absatz
AIEOP	Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALL-REZ BFM	ALL-Rezidiv Berlin-Frankfurt-Münster
allo	Allogen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASH	American Society of Hematology
AST	Aspartat-Aminotransferase
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
CD20+	CD20-positiv
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial haematologic recovery)
CRS	Zytokinfreisetzungs-Syndrom (cytokine release syndrome)
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit / Liquor
CTD	Common Technical Document
CTIS	Clinical Trials Information System

Abkürzung	Bedeutung
CYP450	Cytochrom P450
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
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
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
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
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (graft-versus-host disease)
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HR	Hochrisiko
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

Abkürzung	Bedeutung
	Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision)
IEC-HS	Hämophagozytische Lymphohistiozytose/Immuneffektorzell-assoziiertes hämophagozytisches Lymphohistiozytose-ähnliches Syndrom (immune effector cell-associated hemophagocytic / lymphohistiocytosis-like syndrome)
IntReALL	International study for treatment of childhood relapsed ALL
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
MLL	Mixed Lineage Leukämie
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
OLE	Open-Label-Extension-Studie
PASS	Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (post-authorisation 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)
SAS	Sicherheits-Analyse-Set (Safety Analysis Set)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
t	Translokation
T-ALL	T-Zell akute lymphatische Leukämie
TLS	Tumorlyse-Syndrom
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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)
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 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph-), Cluster of Differentiation 19-positiver (CD19+) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloHSZT) rezidiert ist (1).

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 Absatz (Abs.) 1 bis 6 vorzulegen, in denen der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) darzustellen ist.

Die ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) B ist aus Sicht von Amgen:

- Blinatumomab
- oder*
- Tisagenlecleucel.

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-348).

Im Beratungsgespräch wurde die ZVT für das vorliegende AWG – pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT – wie folgt vom G-BA festgelegt (4):

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Tisagenlecleucel,
- Eine systemische Chemotherapie mit:
 - Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin,
 - Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin,
 - Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon,

- Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid,
- Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF,
- Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegaspargase/Erwinia-Asparaginase [HC1],
- Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegaspargase/Erwinia-Asparaginase [HC2],
- Dexamethason, ARA-C (hochdosiert), Etoposid, Pegaspargase/Erwinia-Asparaginase [HC3],
- Cytarabin, Fludarabin, G-CSF ± Idarubicin,
- Dexamethason, Mitoxantron, Pegaspargase, Vincristin,
- Dexamethason, Doxorubicin, Pegaspargase, Vincristin,
- Doxorubicin, Pegaspargase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat,
- L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF und
- Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin

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. den 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 für pädiatrische Patientinnen und Patienten (5) sowie den amerikanischen ALL-Leitlinien (6, 7) – folgende ZVT festzulegen:

- Blinatumomab
oder
- Tisagenlecleucel (für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren)

Die Bewertung von Blinatumomab im vorliegenden AWG B der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT stellt aus folgenden Gründen eine besondere Situation dar:

Bei der ALL handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit aggressivem Krankheitsverlauf und ungünstiger Prognose. Seit der Zulassungserweiterung von Blinatumomab für das vorliegende AWG B im Jahr 2018 hat sich die Therapiesituation für diese stark vorbehandelten Säuglinge, Kinder und Jugendliche erheblich verbessert. In einer Situation, in der die konventionelle Chemotherapie historisch nur eine sehr schlechte Überlebensrate erbracht hat, führt die Monotherapie mit Blinatumomab in einem klinisch bedeutsamen Anteil der Fälle zu kompletten und häufig zu Remissionen mit negativer minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, MRD-negativ) und ermöglicht vielen pädiatrischen Patientinnen und Patienten den Übergang zu einer potenziell kurativen alloHSZT (8-10). In der Praxis hat dies dazu geführt, dass Blinatumomab heute eine Standard-Salvage- und Brückentherapie in diesem herausfordernden Patientenkollektiv darstellt (8, 9, 11). Auf Grundlage der Studie MT103-205 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 pädiatrischen Leitlinien zur Therapie der r/r B-Vorläufer-ALL empfohlen und ist seit mehreren Jahren ein etablierter Therapiestandard für Kinder mit r/r B-Vorläufer-ALL (5-7). Auch von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) wurde im Rahmen der G-BA-Beratung vom 25.02.2026 bestätigt, dass sich moderne Therapieansätze insbesondere auf innovative immuntherapeutische Strategien konzentrieren, aufgrund der kumulativen Toxizität der vorangegangenen Chemotherapien (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.

Darüber hinaus impliziert die vom G-BA definierte ZVT bestehend aus einer individualisierten Therapie die Generierung neuer direkt vergleichender Evidenz in Form einer Multi-Komparator-Studie. Mehrere der vom G-BA als ZVT benannten Chemotherapieregime werden jedoch nur noch eingeschränkt oder teilweise nicht mehr empfohlen (5-7). Zusätzlich erfolgt die Behandlung in Abhängigkeit von der Vortherapie und deren Ansprechen / Remissionsdauer und Verträglichkeit, oder auf Basis nationaler oder internationaler Therapieprotokolle, welche auch Off-Label-Therapien einschließen. Zudem werden Betroffene im vorliegenden AWG häufig in klinische Studien eingeschlossen, um bestehende Behandlungsstrategien weiter zu optimieren. Dies wurde auch von der GPOH im Rahmen der G-BA-Beratung vom 25.02.2026 so bestätigt (4). In der Folge sind Therapieentscheidungen in der Praxis oftmals durch Behandlungsstrategien oder Studienprotokolle geprägt, die wesentlich von den durch den G-BA definierten Vergleichstherapien abweichen.

Des Weiteren wäre eine randomisierte Multi-Komparator-Studie gegen die vom G-BA vorgeschlagenen Chemotherapie-Kombinationsregime weder ethisch vertretbar noch realistisch umsetzbar. Keines der vom G-BA vorgeschlagenen Kombinationstherapieregime wird von den wichtigsten nationalen und internationalen pädiatrischen Leitlinien (5-7) als bevorzugte Therapieoption empfohlen. Vielmehr empfehlen die Leitlinien konsistent den bevorzugten Einsatz zielgerichteter Therapien wie z. B. Blinatumomab oder eine Therapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (chimeric antigen-receptor t-cells, CAR-T). Eine Studie, die Patientinnen und Patienten systematisch auf nicht leitlinienpräferierte Chemotherapie-kombinationen randomisiert, würde daher weder dem aktuellen medizinischen Standard entsprechen, noch praktisch rekrutierbar sein. Zudem würde der erforderliche Nachweis eines belastbaren Effekts bei einer seltenen Erkrankung 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 praktisch nicht realisierbar und steht zudem nicht im Einklang mit 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 (13):

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 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL die Chemotherapeutika Asparaginase (14), Clofarabin (15), Crisantaspase (16), Cyclophosphamid (17), Cytarabin (18), Daunorubicin (19), Doxorubicin (20), Mercaptopurin (21), Methotrexat (22), Pegaspargase (23), Tioguanin (24), Vincristinsulfat (25), Vindesinsulfat (26), die Glukokortikoide Dexamethason (27), Prednison (28) und Prednisolon (29), der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) Filgrastim oder Lenograstim (30, 31) sowie das bispecific T-cell engager (BiTE®) Molekül Blinatumomab (1) und die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (32) zur Verfügung.

Im Rahmen der Behandlung kommen oft auch diverse 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 oder alternativen Therapieoptionen – nach Erreichen einer kompletten, möglichst 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, ≥ 1 bis < 18 Jahre); Beschluss vom 15.08.2019: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (12)
- Blinatumomab (Neues AWG: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert / refraktär, ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr, nach ≥ 2 Vortherapien oder nach alloHSZT); Beschluss vom 15.08.2025: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (33)
- Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert / refraktär, $0 \leq 25$ Jahre); Beschluss vom 15.02.2024: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (34)

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

Für die Therapie einer r/r ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten gibt es international zahlreiche unterschiedliche Therapieprotokolle, die sich u. a. in Details zu Dosierungen, Anwendungsintervallen und bzgl. der Medikamentenauswahl unterscheiden; jedoch kann keines der Therapieprotokolle als überlegen oder als internationaler Standard angesehen werden (5-7).

Im Folgenden werden die Behandlungsempfehlungen der GPOH (5), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (6) und der American Society of Hematology (ASH) (7) beschrieben. Diese Leitlinien zählen zu den wichtigsten nationalen und internationalen evidenzbasierten Leitlinien für die Behandlung der r/r pädiatrischen B-Vorläufer-ALL und bilden den maßgeblichen Referenzrahmen für den aktuellen Therapiestandard. Diese wurden in der Beratung bzw. Niederschrift nur zum Teil (primärer Fokus auf die NCCN-Leitlinie) durch den G-BA berücksichtigt.

Empfehlungen der GPOH zur Therapie der Ph- r/r B-Vorläufer-ALL (5):

Die Leitlinie der GPOH empfiehlt im vorliegenden AWG, bei mehrfach rezidivierter oder refraktärer ALL und somit einer Hochrisikogruppe mit deutlich eingeschränkter Prognose, eine individualisierte und möglichst studienbasierte Therapie. Durch Immuntherapien wie Blinatumomab oder zielgerichtete Substanzen sollte eine erneute Remission angestrebt werden, und im Anschluss eine alloHSZT erfolgen.

Empfehlungen des NCCN zur Therapie der Ph- r/r B-Vorläufer-ALL (6):

Die pädiatrische Leitlinie NCCN empfiehlt bereits bei neu diagnostizierter ALL den Einsatz von Blinatumomab als Standardtherapie im Rahmen der Konsolidierung. Bei mehrfach rezidivierter oder refraktärer ALL empfiehlt diese Leitlinie vorrangig die Teilnahme an klinischen Studien; alternativ sollte eine Immuntherapie mit Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin oder Tisagenlecleucel zum Einsatz kommen, oder eine Chemotherapie. Im Falle einer kompletten Remission (complete remission, CR) sollte sich eine alloHSZT an diese Therapien anschließen.

Empfehlungen der ASH zur Therapie der Ph-r/r B-Vorläufer-ALL bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (7):

Auch die im Februar 2026 veröffentlichte ASH-Leitlinie empfiehlt bei jungen Erwachsenen mit r/r Ph- B-Vorläufer-ALL Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin und CAR-T-Zelltherapien als gegenüber einer Chemotherapie zu bevorzugende Therapieregime.

Aktueller Stand der Therapieempfehlungen

Die zusammengeführten Empfehlungen der GPOH, des NCCN sowie der ASH zeigen konsistent, dass historische, rein chemotherapeutisch basierte Rezidivprotokolle im aktuellen Versorgungsalltag der pädiatrischen r/r B-Vorläufer-ALL keine tragende Rolle mehr einnehmen.

Insbesondere bei hochvorbehandelten pädiatrischen Patienten und Patientinnen – nach ≥ 2 Therapielinien oder nach alloHSZT – ist die klinische Situation durch eine sehr schlechte Prognose sowie durch eine erhebliche therapieassoziierte Morbidität geprägt (8, 35). Wie auch im Rahmen der G-BA-Beratung vom 25.02.2026 die Fachgesellschaften bestätigten, limitiert die kumulative Toxizität vorangegangener, sehr intensiver Chemotherapieregime und einer möglichen Ganzkörperbestrahlung eine weitere Therapieeskalation mit zytotoxischen Substanzen (36). Klassische Chemotherapiestrategien haben daher mittlerweile an praktischer Relevanz verloren. Neuer Standard und gängige Versorgungspraxis sind im vorliegenden AWG Immuntherapien wie Blinatumomab oder Tisagenlecleucel (jeweils gefolgt von einer alloHSZT), sowohl auf Grund ihrer höheren Wirksamkeit als auch wegen ihrer gleichzeitig besseren Verträglichkeit, sodass sich insgesamt die von Amgen definierte ZVT im vorliegenden AWG ableitet (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 orientiert sich – entsprechend der Empfehlungen maßgeblicher nationaler und internationaler Leitlinien

(u. a. GPOH, NCCN, ASH) – primär an der Kombination von Blinatumomab mit heterogenen Behandlungsprotokollen, während die vom G-BA herangezogenen Chemotherapie-Kombinationsregime keine leitlinienpräferierten Optionen darstellen und die gängige Versorgungspraxis nicht widerspiegeln. 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 – einschließlich evidenzbasierter Off-Label-Anwendungen (37) – zum Einsatz kommen. Die von Amgen hergeleitete ZVT orientiert sich 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-348), 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-348. Datum des Gespräches: 25.02.2026. Data on file.
5. 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]
6. 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]
7. 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>
8. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G et al. 2016. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 34(36): 4381-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301>
9. Khan A, Khan AI, Khan SI et al. 2020. Efficacy and Safety of Blinatumomab for Relapsed or Refractory Pediatric ALL Patients: A Systematic Review. Blood. 136: 22-3. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2020-137576>
10. Xie J, Liu S, Zhou M et al. 2023. Short-course blinatumomab for refractory/relapse precursor B acute lymphoblastic leukemia in children. Front Pediatr. 11: 1187607. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2023.1187607>
11. Locatelli F, Zugmaier G, Vora A et al. 2017. Blinatumomab use in pediatric patients (pts) with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) from an open-label, multicenter, expanded access study. Journal of clinical oncology. 35(15_suppl): 10530-. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10530
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, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter). Stand: 15.08.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3920/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-397_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
13. 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]
14. 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]
 15. Sanofi B.V. 2023. Fachinformation Evoltra® (Clofarabin) 1 mg/ml. Stand: Mai 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023087/dasatinib-ratiopharm-filmtabletten> [Abgerufen am: 08.04.2026]
 16. 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]
 17. Baxter Deutschland GmbH 2024. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). Stand: April 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/000728/endoxan> [Abgerufen am: 08.04.2026]
 18. Stadapharm GmbH 2020. Fachinformation ARA-cell® 40 mg Injektion/ARA-cell® 100 mg Injektion (Cytarabin). Stand: Juli 2020. URL: https://www.stada.de/media/ub1bnhlj/ara-cell_40_mg-100_mg_injektion_202007_vero-ff20210510.pdf [Abgerufen am: 08.04.2026]
 19. 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]
 20. 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]
 21. Medice Arzneimittel 2024. Fachinformation Mercaptopurin-Medice 10 mg Tabletten (Mercaptopurin). Stand der Information: November 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/011907/mercaptopurin-medice-10-mg-tabletten> [Abgerufen am: 08.04.2026]
 22. 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]
 23. 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]
 24. 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]
 25. 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]

26. Stadapharm GmbH 2020. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin). Stand: November 2020. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/eldisine.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
27. 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]
28. 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]
29. 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]
30. Accord Healthcare S.L.U. 2025. Fachinformation Accofil (Filgrastim) 48 Mio.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Mai 2025. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-09/Accord_Fachinformation_Accofil_Filgrastim_0%2C48mg.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
31. Chugai Pharma Germany GmbH 2023. Fachinformation GRANOCYTE® (Lenograstim [rHuG-CSF]). Stand: Februar 2023. URL: https://chugai-medicaleducation.de/media/fachinformationen_granocyte.pdf [Abgerufen am: 08.04.2026]
32. 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]
33. 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, rezidiviert / refraktär, ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr, nach ≥ 2 Vortherapien oder nach allogener Stammzelltransplantation). Stand: 21.08.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7401/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1177.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
34. 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, $0 \leq 25$ 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]
35. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME et al. 2012. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 120(14): 2807-16. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>
36. 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-348. Blinatumomab. Stand: Februar 2026. Data on file.

37. Tallen G, Ratei R, Mann G et al. 2010. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol. 28(14): 2339-47. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1983>

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.

Die ALL im Kindesalter

Die ALL ist mit einem Anteil von etwa 80 % nicht nur die häufigste Leukämieform, sondern auch mit knapp 30 % der Malignome die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter (11, 12). In Deutschland erkranken nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) pro Jahr etwa 500 pädiatrische Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren neu an einer ALL (13). Laut DKKR ist dabei das Risiko einer Erkrankung für pädiatrische Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren am höchsten (14, 15).

Ätiologie und Pathogenese der ALL im Kindesalter

Die Entartung der lymphatischen Vorläuferzelle kann auf verschiedenen Differenzierungsebenen der Hämatopoese stattfinden. Es wird davon ausgegangen, dass die maligne Transformation einer einzelnen hämatopoetischen Stammzelle der lymphatischen Reihe den Ursprung der Entwicklung des leukämischen Klon darstellt. Im weiteren Verlauf kommt es zur Aktivierung von Onkogenen bzw. Deaktivierung von Tumorsuppressorgenen sowie zur Hemmung des natürlichen Zelltodes (Apoptose) der sich zunehmend schneller vermehrenden unreifen lymphatischen Vorläuferzellen (16-18). Diese sogenannten lymphatischen Blasten oder Lymphoblasten breiten sich unkontrolliert sowohl im Knochenmark, im Blut, in allen lymphatischen (wie etwa Lymphknoten und Milz) als auch nicht lymphatischen Organen (z. B. ZNS, Hoden etc.) aus. Funktionsfähiges Knochenmark sowie ausgereifte Blutzellen aller blutbildenden Zellreihen werden im Verlauf der Erkrankung zunehmend verdrängt (Panzytopenie). Das hat verheerende Folgen: unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tod der Patientin / des Patienten (10, 19).

Grundlegend für den Verlauf der ALL ist immer die unkontrollierte Zellproliferation der Lymphoblasten im Knochenmark. Weitere Faktoren können allerdings einen Einfluss auf die Entstehung, Progression und Prognose haben. Nahezu alle Formen der Leukämie sind etwa mit typischen zytogenetischen oder molekularen Aberrationen assoziiert, welche die Entwicklung der Erkrankung modulieren können. Sie führen etwa zu Störungen der Zelldifferenzierung, Zunahme proliferativer Funktionen bzw. dem Verlust von apoptotischen Mechanismen und beschleunigen so den Krankheitsverlauf. Diese zytogenetischen oder molekularen Aberrationen können über alle Altersklassen hinweg auftreten – vererbt, umweltbedingt oder rein zufällig (1, 12).

Typischerweise sind vor allem numerische und strukturelle chromosomale Anomalien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit ALL assoziiert. Von Bedeutung sind z. B. die Aneuploidie (einzelne Chromosomen sind zusätzlich zum üblichen Chromosomensatz

vorhanden oder fehlen), die Translokation (Verlagerung von Chromosomenabschnitten), Inversion (Drehung eines Chromosomenabschnitts) oder Deletion (Verlust von Chromosomenabschnitten) sowie Mutationen der Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA)-Sequenz. Diese Anomalien sind bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten in 75 % bis 90 % der ALL-Fälle nachweisbar, sind allerdings per se nicht für die Entstehung einer Leukämie ausreichend (20-22). Auch bei weiteren primär genetisch bedingten Krankheitsbildern, wie etwa der Trisomie 21 oder der Fanconi-Anämie, wird ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Leukämien beschrieben (12, 23). Beispiele für eher seltene genetische Risikofaktoren sind das Bloom-Syndrom und die Ataxie-Teleangiektasie (24). Eine grundsätzliche erbliche Komponente legen einige Geschwisterstudien und vereinzelte Untersuchungen bei eineiigen Zwillingen nahe: Hier zeigten Zwillingsgeschwister leukämiekranker pädiatrischer Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Leukämie zu erkranken (25).

Die maligne Transformation kann darüber hinaus durch externe Faktoren induziert bzw. beschleunigt werden. Diese sogenannten mutagenen und häufig als umweltbedingt bezeichneten Faktoren umfassen u. a. die Exposition mit ionisierender Strahlung, Pestiziden und bestimmten Lösungsmitteln sowie viralen Erregern (Epstein Barr-Virus, Humanes Immundefizienz-Virus) (1, 24, 26-28).

Zusammenfassend können bei der Krankheitsentstehung und -entwicklung sowohl genetische Faktoren als auch externe Faktoren einen Risikofaktor darstellen – der exakte Einfluss und das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren sind allerdings nicht im Detail aufgeklärt (1, 12).

Diagnostik und Klassifikation der ALL im Kindesalter

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, 29).

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 (30, 31). 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. 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 (29). Bei 80 % bis 85 % aller pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit ALL liegt eine B-Vorläufer-ALL vor (32, 33).

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, 29, 33, 34).

Zudem können bei ungefähr 75 % bis 90 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL chromosomale oder molekulare Aberrationen identifiziert werden, welche Einfluss auf die Prognose des Krankheitsverlaufes haben (20, 22, 35). Die häufigsten genetischen Subtypen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten sind die Hyperdiploidie (mehr als 50 Chromosomen) und die t(12;21) bzw. das Fusionsgen *ETV6/RUNX1* (früher *TEL/AML1*), welche mit einer günstigen Prognose assoziiert sind (9, 10). Dahingegen haben Patientinnen und Patienten mit t(4;11) sowie solche mit einer hypodiploiden ALL (weniger als 44 Chromosomen) ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko (9, 10).

Prognosefaktoren der ALL im Kindesalter

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, 10). 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, 29, 36-39). 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).

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, 40). Die Untersuchung muss in Referenzlaboren durchgeführt werden, die an internationalen Qualitätssicherungsverfahren teilnehmen (1).

Die aktuell gültigen Prognosefaktoren für pädiatrische 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 (10).

Tabelle 3-2: Prognosefaktoren bei der B-ALL von pädiatrischen Patientinnen und Patienten

Faktor	Günstige Prognose	Ungünstige Prognose
Leukozytenzahl	< 20.000/ μ l	> 100.000/ μ l
Alter	1 bis 5 (9) Jahre	< 1 Jahr, $\geq$ 10 (> 14) Jahre
Ansprechen nach 7 Tagen Prednison Vortherapie (plus intrathekales Methotrexat)	< 1.000 Blasten/ μ l	$\geq$ 1.000 Blasten/ μ l
Ansprechen auf initiale Induktionstherapie (Dauer: 4 bis 5 Wochen)	M1-Mark ^a	M2-, M3-Mark (d. h. NR Tag 33) ^a
Nachweis von MRD	Negativ nach 5 Wochen	Positiv ($\geq 10^{-3}$) nach 12 Wochen
Chromosomenzahl	> 50	< 45
Translokationen / Fusionsgene	t(12;21) / <i>ETV6-RUNX1</i>	t(9;22) / <i>BCR-ABL1</i> ; t(17;19) <i>TCF3-HLF</i> ; <i>KMT2A</i> -Neuanordnungen
Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens nach 5 Jahren	0,90	Abhängig von Konstellation zwischen 0,10 und 0,60
a: M1-Mark: < 5 % Blasten; M2-Mark: $\geq$ 5 % bis < 25 % Blasten; M3-Mark: $\geq$ 25 % Blasten im Knochenmark Quelle: (10)		

Etwa 75 % der Säuglinge, die an einer ALL erkrankt sind, tragen eine Mixed Lineage Leukämie (MLL)-Translokation, die ein starker unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Ergebnis ist (41). Darüber hinaus ist die Säuglings-ALL häufig mit höheren Leukozytenzahlen bei Diagnosestellung, einem sehr unreifen pro-B-ALL-Phänotyp und einer Glukokortikoid-resistenz assoziiert (42).

Schlechte Prognose bei Rezidiv

Die ALL ist eine sehr aggressive Erkrankung, bei der allerdings in den letzten 3 Jahrzehnten erhebliche Fortschritte in der Therapie erzielt werden konnten. Die Heilungschancen für Erwachsene stiegen von 10 % auf über 50 % (43). Im Kindes- und Jugendalter werden heute Langzeit-Überlebensraten von ca. 90 % erreicht (44). Etwa 80 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten können bereits nach primärer Therapie von der ALL geheilt werden, ca. 10 % bis 15 % erleiden jedoch ein Krankheitsrezidiv. Säuglinge (Kinder unter 1 Jahr) weisen oft eine sehr aggressive Erkrankungsform mit schlechter Prognose auf, die Rate des erkrankungsfreien Überlebens nach 6 Jahren beträgt nur 46 % (41).

Bedeutend schlechter ist allerdings die Prognose bei rezidivierter Erkrankung unabhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten. Eine rezidierte ALL liegt vor, wenn eine Wiedererkrankung nach erreichter CR auftritt. Bei einem Rezidiv treten, bedingt durch die erneute Ausbreitung der Krebszellen, in der Regel vergleichbare Symptome zum klinischen Bild in der Erstdiagnose auf. Die Patientinnen und Patienten sind schnell polysymptomatisch und benötigen aufgrund ihres lebensbedrohlichen Zustands umgehend eine Therapie. Rezidive treten bei ALL-Patientinnen und -Patienten meist innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre nach Diagnosestellung und nur noch sehr selten nach 5 oder mehr Jahren auf. Für betroffene

pädiatrische Patientinnen und Patienten bedeutet ein Rezidiv eine substanzielle Verschlechterung ihrer Heilungschancen auf nur noch 25 % bis 50 % – der Großteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten verstirbt (11, 12, 45). Frührezidive sind dabei prognostisch besonders ungünstig. Insbesondere Säuglinge mit rezidivierter ALL haben eine besonders schlechte Prognose, nur ca. 20 % dieser pädiatrischen Patientinnen und Patienten überleben (42).

Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtert sich die Aussicht auf Heilung nochmals erheblich. Die Ansprechrate im zweiten Rezidiv erreicht entsprechend noch 51 % und im dritten oder weiteren Rezidiv 31 % bis 37 % (46). Bisher sind nur wenige Daten zur Überlebenssituation bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit wiederholt rezidivierter ALL veröffentlicht (47). Die niedrigen Ansprechraten mit jedem weiteren Rezidiv übertragen sich wiederum in noch geringere Überlebenschancen – und gehen zusätzlich mit einer enormen Belastung für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten und deren Familien einher. Dies hat erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten und deren Familien (48-52).

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, 10, 53).

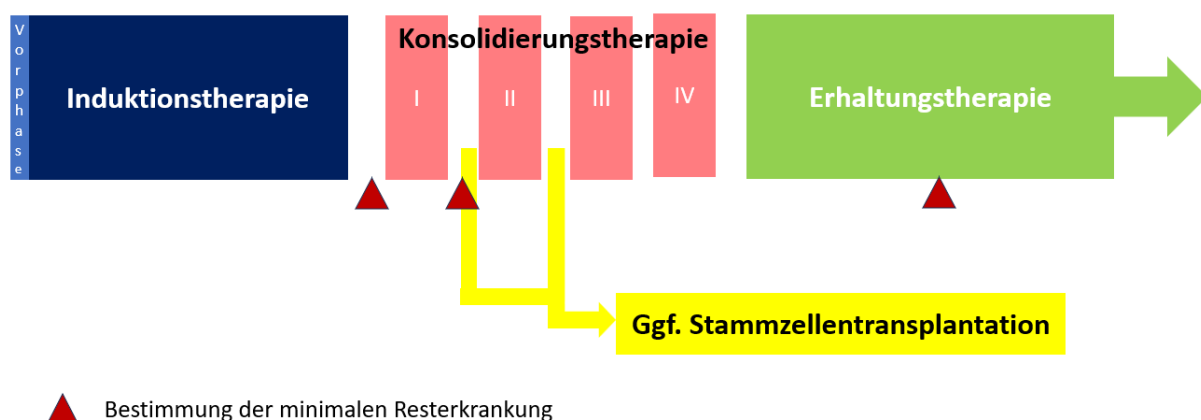


Abbildung 3-1: Ablauf der ALL-Therapie

Quelle: Eigene Darstellung nach Leitlinien zur Therapie der ALL bei Kindern und Erwachsenen (1, 10)

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, 10). 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 (42, 54).

Die folgende, mehrere Monate dauernde Konsolidierungstherapie hat das Ziel, durch den Einsatz weiterer Zytostatikakombinationen die verbliebenen Leukämiezellen bzw. eine MRD zu eliminieren und eine molekulare Remission zu erreichen. 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 hochdosiertes Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin, eine erhöhte Dosisintensität der Asparaginase sowie die Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion).

Unter dem Begriff der Konsolidierungstherapie wird auch die alloHSZT subsummiert. 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 12 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 (55).

Im Anschluss an diese Therapiephase erfolgt bis zu einer Gesamttherapiedauer von ca. 2 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 Jahren durchgeführt. Quellen: (1, 9, 10, 29, 31), adaptiert		

Therapieprotokolle für die ALL variieren international hinsichtlich Dosierung, Intervallgestaltung und Substanzwahl, ohne dass ein genereller Standard etabliert ist (1, 9, 10, 29, 31, 56-60).

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).

Therapie der rezidierten / refraktären ALL im Kindesalter

Die Behandlungsempfehlungen bei rezidivierter ALL im Kindesalter orientieren sich am Risikoprofil der Patientin / des Patienten, welches sich aus dem Zeitpunkt und Ort des Rezidivs sowie dem Immunphänotyp der Erkrankung ableitet. Zusätzlich spielen Faktoren wie die Art der Vortherapie, die Dauer der ersten Remission und ggf. eine angestrebte alloHSZT eine Rolle bei der Therapieentscheidung. Auf nationaler Ebene gibt es eine Reihe von verschiedenen Behandlungsprotokollen, z. B. International study for treatment of childhood relapsed ALL (IntReALL) Hochrisiko (HR)2010, IntReALL SR 2010, ALL-REZ BFM (ALL-Rezidiv Berlin-Frankfurt-Münster) 2002, ALL R3, COPRALL, Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) ALL REC 2003 und AIEOP-BFM (61-66).

Zur Behandlung des ersten Rezidivs wird durch eine erneute Induktions- und Konsolidierungstherapie, bestehend aus mehreren Chemotherapieblöcken, eine Remission angestrebt. Bei Patientinnen und Patienten der Hochrisikogruppe (frühe und sehr frühe erste Rezidive einer B-Vorläufer-ALL oder unzureichendes Ansprechen auf die Induktionstherapie) führte der Einsatz von Blinatumomab im Vergleich zur Konsolidierungsschemotherapie zu einem signifikant verbesserten Überleben bei geringerer Toxizität. Daher ist Blinatumomab in dieser Patientengruppe Therapiestandard und wird als Bestandteil der Konsolidierung von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (10, 29). Patientinnen und Patienten benötigen anschließend zur Therapieintensivierung und Remissionserhaltung eine alloHSZT. Bei einem günstigen Risikoprofil der Patientinnen und Patienten, insbesondere bei späten ersten Rezidiven einer B-Vorläufer-ALL, bestehen hingegen bei gutem Ansprechen auf die Induktionstherapie (zytologische Remission und MRD-Niveau $< 10^{-3}$) vergleichsweise gute Heilungschancen.

Bei Patientinnen und Patienten mit mehrfach rezidivierter ALL stehen als zugelassene Therapieoptionen Blinatumomab und der Einsatz von CAR-T-Zellen zur Verfügung, in der Regel gefolgt von einer alloHSZT (9, 10).

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 (67, 68). Während viele Krebsarten vor allem ältere Menschen betreffen, beträgt das mediane Erkrankungsalter bei der ALL nur 20 Jahre (69). In den letzten 3 Jahrzehnten konnten erhebliche Fortschritte in der Therapie erzielt werden. Die Heilungschancen für Erwachsene mit neu diagnostizierter ALL stiegen von 10 % auf über 50 % (43).

Die Prognose von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer ALL ist deutlich besser als bei Erwachsenen. Derzeit können ca. 80 % bis 90 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die an einer ALL erkranken, nach primärer Therapie von der Leukämie geheilt werden. Etwa 15 % bis 20 % erleiden jedoch ein Krankheitsrezidiv (33, 44, 45, 70). Die Prognose für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit rezidivierter ALL hängt hauptsächlich von der Zeit bis zum Rezidiv, der Lokalisation des Rezidivs, dem Immunphänotyp, dem genetischen Subtyp und dem Vorhandensein einer MRD nach der Salvage-Therapie ab (71-75).

Jährlich erkranken ca. 500 Kinder in Deutschland neu an ALL (43). Während viele Krebsarten vor allem ältere Menschen betreffen, beträgt das mediane Erkrankungsalter bei der ALL nur 20 Jahre (13, 69). Dieser Median resultiert aus einer Verteilung der Inzidenz, wobei der absolute Häufigkeitsgipfel bei einem Lebensalter von unter 5 Jahren und der zweite Häufigkeitsgipfel bei über 80 Jahren liegt (1, 8), woraus sich unterschiedliche Strategien und Ziele des therapeutischen Vorgehens ergeben. Grundsätzlich ist der Therapieanspruch eine Heilung der Erkrankung, unabhängig vom Alter der Patientin bzw. des Patienten. Dieser Anspruch wird, trotz bedeutender Fortschritte in der Therapie dieser früher infausten Erkrankung, auch heute noch unvollständig eingelöst.

Der zentrale therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt sich aus der erheblichen Verschlechterung der Prognose für Patientinnen und Patienten mit jedem Rezidiv (9). Insbesondere für pädiatrische Betroffene mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv sind die Überlebensaussichten im Vergleich zu den anderen Risikogruppen wesentlich schlechter. Nur etwa 40 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko überleben die ersten 2 Jahre (76) und nur 15 % bis 37 % die ersten 5 Jahre nach ihrem Rezidiv (33, 77, 78). Säuglinge mit rezidivierter ALL haben eine nochmals schlechtere Prognose, da nur ca. 20 % der Säuglinge überleben (42).

Ein letaler Ausgang der Erkrankung im Säuglings- oder Kindesalter stellt einen besonders tragischen Verlauf dar. Die rezidierte ALL ist die am weitesten verbreitete Todesursache in der pädiatrischen Onkologie (10-12, 33, 34, 70, 79-81). Die Lebenserwartung betroffener pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit ALL reduziert sich schätzungsweise um durchschnittlich 73 Jahre (82).

Insgesamt ist die Sterblichkeit von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter ALL nicht ausschließlich auf die Krankheit zurückzuführen, auch die chemotherapiebedingte Toxizität trägt maßgeblich zur schlechten Überlebensprognose der pädiatrischen Betroffenen bei (83). Das größte Risiko der intensiven Chemotherapie besteht in einer ausgeprägten Myelotoxizität, die zu lebensbedrohlichen Infektionen führen kann. In der Induktions- und

Konsolidierungsphase führt diese bei 1 % bis 3 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten zum Tod. Eine weitere Intensivierung der Chemotherapie ist daher in der Regel nicht möglich bzw. nicht sinnvoll.

Ein Rezidiv bzw. die Refraktärität der ALL zeigt an, dass maligne Zellen unter der Therapie entweder weiter proliferieren (Refraktärität bzw. Frührezidiv) oder aber dormant (als „Schläferzelle“) im Organismus verbleiben und weiterhin teilungsfähig sind. Resistenzentwicklungen beruhen entweder auf intrinsischen Mechanismen oder auf unter dem Selektionsdruck der Therapie akquirierten, mutationsvermittelten Resistenzformen gegenüber den applizierten Chemotherapeutika. Eine wirksame Prävention und Überwindung dieser Resistenz erfordert daher therapeutische Strategien mit einem Wirkmechanismus, der sich fundamental von den etablierten zytotoxischen und / oder zytostatischen Ansätzen unterscheidet (84-86), wie der zielgerichtete immuntherapeutische Ansatz mit Blinatumomab, bei dem körpereigene T-Zellen gegen die ALL-Zellen aktiviert werden (87).

Neben der unmittelbaren Verträglichkeit einer Therapie müssen auch deren Spätfolgen in Erwägung gezogen werden, die bei kindlichen Leukämien besonders ausgeprägt sind. Nach kindlichen Leukämien ist die kumulative Belastung durch therapiebedingte Spätfolgen im Alter von 35 Jahren etwa viermal so hoch wie bei Keimzelltumoren (88). Ein Beleg hierfür ist u. a. eine häufigere Hospitalisierung, da infolge der Chemo- oder Radiotherapie alle Organsysteme von teils schwerwiegenden Langzeitfolgen betroffen sein können, woraus insbesondere endokrinologische, fertilitätsassoziierte, neurologische und metabolische Erkrankungen entstehen können (89). Eine mögliche Folge ist das gehäufte Auftreten heterogener Erkrankungen wie z. B. Katarakt, Tinnitus, Polyneuropathie, Eisenüberladung, sexueller Funktionsstörungen oder therapiebedingter Osteonekrosen, die aufgrund ihres Schweregrades bereits in jungen Jahren die Implantation beispielsweise einer Hüftendoprothese erfordern (53, 89). Langfristig besteht auch ein erhöhtes Risiko, neue onkologische Erkrankungen zu entwickeln, wie z. B. Brust- oder Schilddrüsenkrebs nach einer Radiotherapie sowie kardiale Erkrankungen wie eine Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie (89). Das höchste Risiko für die Entwicklung gesundheitlicher Langzeitfolgen besteht dabei für Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus Chemo- und Radiotherapie sowie einer Stammzelltransplantation behandelt wurden (89). In Kombination mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko, führen sowohl die direkten als auch die Spätfolgen bei ALL-Patientinnen und -Patienten zu einer Verschlechterung der physischen, sozialen und emotionalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und damit erheblichen Einschränkung ihrer Aktivitäten im täglichen Leben (90, 91).

Die Immuntherapie mit Blinatumomab ist eine wichtige Therapieoption, die in den letzten Jahren bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL äußerst vielversprechende Ansprech- und Heilungsraten zeigte. Im Vergleich zu den klassischen Chemotherapeutika ist eine Immuntherapie mit Blinatumomab im Rahmen der Behandlung in der Regel deutlich besser verträglich und daher empfohlen (59, 92). Durch die Erfahrung in der Behandlung mit Blinatumomab können bekannte Nebenwirkungen von Blinatumomab wie etwa das Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) antizipiert und gut

behandelt werden. Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit (circa 2 Stunden) kann die Therapie mit Blinatumomab bei Auftreten von Nebenwirkungen unterbrochen werden, wodurch diese in der Regel rasch abklingen (93, 94).

Aus der im Vergleich zu einer Chemotherapie deutlich besseren Verträglichkeit ergibt sich für mit Blinatumomab behandelte pädiatrische Patientinnen und Patienten ein weiterer Vorteil: Der stationäre Aufenthalt der betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten kann drastisch verkürzt werden. Während die Krankenhausaufenthaltsdauer bei rezidivierter ALL im Kindesalter unter Polychemotherapie im Durchschnitt 65 Tage beträgt (95), ist eine stationäre Behandlung unter Blinatumomab nur für wenige Tage zu Beginn oder bei Wiederaufnahme der Blinatumomab-Infusion nötig (94). Die bedeutend bessere Verträglichkeit von Blinatumomab und die daraus resultierende Möglichkeit für eine ambulante Therapie können zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität von betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten und deren Familien führen. Diese Lebensqualität der Familie kann durch eine ALL im Kindesalter erheblich beeinträchtigt sein (96-98). Eltern berichten von Angstzuständen und Traumata, und müssen sich daher neben der Krankheit ihres Kindes auch mit der Bewältigung ihrer eigenen psychischen Belastung auseinandersetzen (96-98). Ein weiteres Rezidiv und die Notwendigkeit einer erneuten Behandlung mit höchst ungewissem, meist fatalem Ausgang würde für die Familie des betroffenen Kindes eine enorme physische und psychische Belastung bedeuten (98).

Damit hat sich Blinatumomab als neuer Therapiestandard für diese Patientinnen und Patienten etabliert.

Bedeutung der Remissionstiefe bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierter ALL

In der Behandlung des Rezidivs wird erneut eine Remission angestrebt. Bei Hochrisiko-Patientinnen und -Patienten mit frühem Rezidiv oder bei mehrfach rezidivierter oder refraktärer ALL ist eine rein medikamentöse Therapie allerdings in der Regel nicht ausreichend und muss zur Erhaltung der Remission durch eine alloHSZT ergänzt werden (9, 99). Durch die Zulassung von Tisagenlecleucel im Jahr 2018 für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) ALL (100) und den Zulassungen von Blinatumomab in den Jahren 2018 und 2021 für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL (94) stehen neben einer Chemotherapie weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Entscheidend für die Heilungsaussichten der pädiatrischen Patientinnen und Patienten nach der Transplantation ist immer der Erfolg der vorherigen medikamentösen Therapie, eine erneute komplette Remission zu erwirken und zu erhalten.

Dieses Ziel ist bei der rezidierten pädiatrischen ALL mit jeder weiteren Salvage-Therapie schwieriger zu erreichen (101). Daher ist im Rezidiv eine möglichst frühe Behandlung mit den wirksamsten Therapien essenziell für die Etablierung und Erhaltung einer CR und somit entscheidend für das Gesamtüberleben. Je tiefer die Remission der Patientin / des Patienten, desto besser ist die Chance auf Heilung durch eine anschließende alloHSZT (102). Immuntherapeutika wie z. B. Blinatumomab bieten entscheidende Vorteile und ermöglichen eine

tiefere und anhaltende Remission zum Zeitpunkt der Transplantation. Dadurch wird mehr pädiatrischen Patientinnen und Patienten der potenziell lebensrettende Weg über eine Immuntherapie und anschließende alloHSZT ermöglicht. Darüber hinaus wird mit einer Immuntherapie das Rezidivrisiko nach einer alloHSZT bedeutsam gesenkt und so das Gesamtüberleben verlängert.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Blinatumomab

Die Einführung der Immuntherapie mit Blinatumomab war ein erheblicher Fortschritt für Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen, vom Säugling über Kinder und junge Erwachsene bis hin zu älteren Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL, die das Behandlungsparadigma erheblich verändert hat.

Blinatumomab ist ein BiTE[®] Molekül, das die körpereigenen T-Zellen der Patientin oder des Patienten verwendet, um CD19+ B-Zellen, einschließlich maligner B-Zellen, zu erkennen und abzutöten. T-Zellen werden durch die anti-CD3-Komponente von Blinatumomab gebunden. Die anti-CD19-Komponente bindet maligne und normale B-Zellen, sodass Blinatumomab vorübergehend CD19+ Tumorzellen mit den T-Zellen komplexiert. Infolgedessen bildet sich eine „zytolytische Synapse“ zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle aus, und die T-Zelle kann die Tumorzelle über die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen zerstören, wobei zusätzlich noch eine Proliferation der T-Zellen induziert wird.

Blinatumomab ist seit 2015 zugelassen und stellte das erste klinisch verfügbare Arzneimittel dar, das sich den BiTE[®] Mechanismus zunutze macht. Blinatumomab hat in zahlreichen klinischen Studien – bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen – erhebliche Verbesserungen hinsichtlich der Ansprechrate und des Überlebens sowie eine geringere Toxizität der Behandlung, die ggf. auch eine Reduktion der Polychemotherapie ermöglicht, gezeigt (1, 9, 29, 31, 41, 56, 58, 59, 103-105). Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist unabhängig von Krankheitsstatus, Behandlungsphase, Chemotherapieregime, Ph-Status und MRD-Status (1, 9, 29, 31, 56, 58, 59, 103), wodurch gezeigt werden konnte, dass die Wirksamkeit von Blinatumomab bei Erkrankten unterschiedlicher Charakteristika mit B-Vorläufer-ALL gleichbleibend hoch ist. Blinatumomab wird in zahlreichen medizinischen Leitlinien in verschiedenen Indikationen, wie z. B. für die Konsolidierung im Rahmen der Primärtherapie und im Rezidiv der ALL empfohlen (1, 9, 10, 29, 31, 56, 58, 59).

Eine Immuntherapie mit Blinatumomab kann in der Regel ambulant durchgeführt werden. Spezifische, in der Regel reversible unerwünschte Wirkungen von meist kurzer Dauer unter Blinatumomab sind insbesondere ein CRS (mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) und eine Neurotoxizität bzw. ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Dieses geht häufig mit Enzephalopathie, Tremor, Aphasie und Verwirrtheit einher. Durch die sehr kurze Halbwertszeit von Blinatumomab (ca. 2 Stunden) und die bereits langjährige Erfahrung in der klinischen Praxis in Deutschland kann die Therapie bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen frühzeitig unterbrochen werden, sodass diese Nebenwirkungen auch ohne zusätzliche Behandlung in der Regel rasch abklingen (93, 94) und eine Fortsetzung

der Behandlung wieder möglich wird. Das überzeugende Sicherheitsprofil von Blinatumomab ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten von entscheidender Bedeutung.

Im Therapieregime der Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL bietet die Behandlung mit Blinatumomab anstelle der klassischen Chemotherapeutika auf dem Weg zur kurativen alloHSZT entscheidende und patientenrelevante Vorteile. Blinatumomab deckt den therapeutischen Bedarf an einer Therapie, die das Gesamtüberleben betroffener pädiatrischer Patientinnen und Patienten substanziell verbessert. Blinatumomab reduziert durch Induktion einer tieferen Remission das Rezidivrisiko nach der alloHSZT deutlich – die langfristigen Heilungschancen für betroffene pädiatrische Patientinnen und Patienten verbessern sich stark. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Blinatumomab bei pädiatrischer r/r B-Vorläufer-ALL wurden bereits in den Jahren 2019 und 2022 durch den G-BA bestätigt (106, 107).

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 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT 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 (108-115) und wurde entsprechend dem vorliegenden AWG aktualisiert und angepasst.

Literaturgestützte Herleitung der Inzidenz

Die Herleitung der Inzidenz der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT erfolgt unter Verwendung von inzidenten Fallzahlen des DKKR und weiterer Daten der Leitlinien der NCCN, der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) sowie Daten aus Literatur, die mit einer orientierenden Freihandresearche ermittelt wurden (9, 11, 13, 29, 31-33, 45, 46, 70, 116-119).

Die Bestimmung der Zielpopulation umfasst die folgenden 5 Schritte:

1. Bestimmung der pädiatrischen ALL-Neuerkrankungsfälle im Alter von 1 Monat bis einschließlich 17 Jahre zwischen 2020 und 2024
2. Bestimmung des Anteils an pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL
3. Bestimmung des Anteils an pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph- und CD19+ B-Vorläufer-ALL
4. Bestimmung des Anteils an pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL
5. Bestimmung des Anteils an pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT

Erster Schritt: Bestimmung der pädiatrischen ALL-Neuerkrankungsfälle im Alter von 1 Monat bis einschließlich 17 Jahre zwischen 2020 und 2024

Den Ausgangspunkt der nachfolgenden Herleitung der Populationsgröße für pädiatrische Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG bilden die Angaben des DKKR. Auf gesonderte Anfrage beim DKKR wurden für die ALL (ICD-10 Code C91.0) die Inzidenz-Daten von 2020 bis 2024 für die Altersklassen 0 bis 17 Jahre bereitgestellt (13) (Tabelle 3-4).

Das im vorliegenden Dossier relevante AWG umfasst pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter. Bei den nachfolgenden Berechnungen wird der Anteil der Patientinnen und Patienten unter 1 Monat nicht berücksichtigt, da es medizinisch nicht realistisch möglich erscheint, dass ein Säugling bereits im ersten Lebensmonat an einer ALL erkrankt und eine Erstlinientherapie erhält, die unmittelbar von einem Rezidiv mit erneuter Therapie gefolgt sein müsste. Pädiatrische Patientinnen und Patienten unter 1 Monat werden daher bei den weiteren Berechnungen zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation vernachlässigt.

Tabelle 3-4: Anzahl der neuerkrankten pädiatrischen ALL-Patientinnen und -Patienten von 0 bis 17 Jahre in Deutschland von 2020 bis 2024 nach Geschlecht

	2020		2021		2022		2023		2024	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
0 bis 17 Jahre	232	341	233	312	231	312	220	316	243	317
Summe	573		545		543		536		561 ^a	
a: Rundungsbedingte Abweichungen Quelle: (13)										

Um Unsicherheiten und Schwankungen hinsichtlich der Erkrankungsrate in Deutschland zu berücksichtigen, wird die niedrigste und höchste Fallzahl neuerkrankter pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit ALL innerhalb der letzten zur Verfügung stehenden 5 Jahre (2020 bis 2024) verwendet. Entsprechend werden für die untere Inzidenzgrenze 536 (Jahr 2023) und für die obere Inzidenzgrenze 573 pädiatrische ALL-Patientinnen und -Patienten (Jahr 2020) im Alter von 0 bis 17 Jahren angenommen (Tabelle 3-4).

Zweiter Schritt: Bestimmung des Anteils an pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL

Bei der pädiatrischen ALL stellt die B-Vorläufer-ALL mit 80 % bis 85 % aller ALL-Erkrankungen die größte Untergruppe dar (9, 32, 33). Bezüglich der Zahlen aus Schritt 1 entspricht dies für den deutschen Kontext einer jährlichen Inzidenz von 429 bis 487 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL.

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

Eine weitere Spezifizierung innerhalb der B-Vorläufer-ALL erfolgt anhand des Ph-Status. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL tritt dieses Chromosom bzw. das korrespondierende Fusionstranskript *BCR::ABL1* mit einer Häufigkeit von 2 % bis 4 % auf (9, 29). Eine Spanne von 3 % bis 5 % wird in weiteren internationalen Publikationen bestätigt (33). Darauf basierend ist davon auszugehen, dass zwischen 95 % und 98 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL eine Ph- Erkrankung aufweisen. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 408 bis 477 pädiatrischen Patientinnen und Patienten 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 (120). Somit weisen fast alle pädiatrischen B-ALL-Patientinnen und -Patienten (95 % bis 100 %) eine starke CD19-Expression auf (31, 117). Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 388 bis 477 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in Deutschland.

Vierter Schritt: Bestimmung des Anteils an pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL

Die Rezidivrate für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit ALL wird in der internationalen Literatur mit 15 % bis 20 % angegeben (33, 45, 70, 119). Folglich ist in dieser Patientenpopulation, welche pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL einschließt, von einer Rezidivrate von 15 % bis 20 % auszugehen. Dies entspricht jährlich 58 bis 95 pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die ein Rezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL erleiden.

Fünfter Schritt: Bestimmung des Anteils an pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT

Obwohl mit ca. 95 % bis 98 % nahezu alle ALL-Patientinnen und -Patienten im Kindesalter zunächst auf die ALL-Therapie ansprechen und eine komplette Remission erreichen, erleiden – wie bereits beschrieben – 15 % bis 20 % ein erstes Rezidiv und davon weitere 60 % bis 75 % ein zweites Rezidiv (10, 11, 33, 34, 45, 70). Für die Patientenzahlen in Deutschland bedeutet dies zwischen 35 bis 71 pädiatrische Patientinnen und Patienten, die jährlich an einem zweiten Rezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL erkranken. Auf eine über das zweite Rezidiv hinausgehende Ausdifferenzierung wird verzichtet, da davon auszugehen ist, dass Blinatumomab im Falle eines Rückfalls nicht erneut zur Anwendung kommt.

Pädiatrische Patientinnen und Patienten, die nach einer alloHSZT rezidiert sind, wurden nicht separat in der Berechnung berücksichtigt, da diese bereits in den Patientenanteilen mit rezidivierter Erkrankung enthalten sind. Bei Kindern wird eine alloHSZT frühestens im ersten Rezidiv angewendet. Kinder mit erneutem Rezidiv nach alloHSZT haben demnach mindestens 2 vorangegangene Therapien erhalten (Erstlinientherapie und erste Rezidivtherapie) und sind somit bereits bei der Inzidenz berücksichtigt. Eine separate Erfassung der nach einer alloHSZT rezidierten ALL-Fälle würde zur Doppelberechnung derselben Kinder und damit zu einer Überschätzung führen. Nur sehr wenige Patientinnen und Patienten (2 % bis 5 %) sind primär refraktär und sprechen nicht auf die Induktionstherapie an (11, 46, 118). Dies entspricht weiteren 8 bis 24 pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die jährlich an einer refraktären Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL erkranken.

Daraus ergibt sich eine Spanne von insgesamt 43 bis 95 pädiatrischen Patientinnen und Patienten (35 bis 71 Patientinnen und Patienten im zweiten Rezidiv zuzüglich 8 bis 24 refraktären Patientinnen und Patienten), die jährlich in Deutschland im AWG erkranken (vgl. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz der Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten

	Inzidenz		Spanne der %-Anteile	
	Min	Max	Min	Max
Erster Schritt				
ALL, Datenjahre 2020 bis 2024, 0 bis einschließlich 17 Jahre ^a	536	573	-	-
Zweiter Schritt				
B-Vorläufer-ALL, 0 bis 17 Jahre ^b	429	487	80 %	85 %
Dritter Schritt				
Ph- B-Vorläufer-ALL, 0 bis 17 Jahre ^c	408	477	95 %	98 %
Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, 0 bis 17 Jahre ^d	388	477	95 %	100 %
Vierter Schritt				
Erstes Rezidiv, Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL ^e	58	95	15 %	20 %
Fünfter Schritt				
Zweites Rezidiv, Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL ^f	35	71	60 %	75 %
Refraktär, Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL ^g	8	24	2% ^h	5% ^h
Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	43ⁱ	95^j	-	-
a: DKKR, 2025 (13), S. 1 (vgl. Tabelle 3-4) b: NCCN, 2025 (9), S. MS-5; Hunger & Mullighan, 2015 (33), S. 1.544; Cooper & Brown, 2015 (32); S. 2 c: NCCN, 2025 (9), S. MS-7; NCCN, 2026 (29), S. MS-6; Hunger & Mullighan, 2015 (33), S. 1.548 d: Hoelzer et al., 2024 (31), S. 16; Raponi et al., 2011 (117), S. 1.100 e: Hunger & Mullighan, 2015 (33), S. 1.548; Locatelli et al, 2012 (45), S. 2.807; Oskarsson et al, 2016 (70), S. 69, Locatelli et al, 2021 (119) f: Bartram et al, 2012 (11), S. 652 g: Bartram et al, 2012 (11), S. 652,; Schrappe et al, 2012 (118); Sun et al, 2018 (46), S. 1 h: Bezogen auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer- ALL, 0 bis 17 Jahre i: 35 mit zweitem Rezidiv + 8 mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL j: 71 mit zweitem Rezidiv + 24 mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL Quelle: (121)				

Fazit

Zwischen 2020 und 2024 waren in Deutschland laut Daten des DKKR pro Jahr 536 bis 573 pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren an einer ALL erkrankt. Ausgehend von den Fallzahlen des DKKR entsprechen jährlich **43 bis 95** pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT 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	43 bis 95	38 bis 85 ^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 (122), S. 1; BMG (123), S. 76) Quelle: (121)		

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 (123) und 83.497.147 Einwohnern in Deutschland zum 30.09.2025 (122) resultiert ein Anteil von 89,4 % GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung. Auf dieser Berechnungsgrundlage sind in Deutschland jährlich ca. **38 bis 85** pädiatrische Patientinnen und

Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT 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 Anwendungsgebiets [ja/nein]
Blinatumomab (2025-03-01-D-1178) (124)	„Blinatumomab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom (Ph)-negativen, Cluster-of-Differentiation (CD) 19-positiven B-Vorläufer-akuter-lymphatischer-Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie.“	ca. 1	nein ^{a, b}
Blinatumomab (2025-03-01-D-1177) (125)	„Blinatumomab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Philadelphia-Chromosom (Ph)-negativer, Cluster-of Differentiation (CD) 19-positiver B-Vorläufer-akuter-lymphatischer-Leukämie (ALL), die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.“	ca. 1	nein ^{c, d}
Tisagenlecleucel (2023-09-01-D-976) (126)	„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	ja

Wirkstoff (Vorgangsnummer)	Anwendungsgebiet gemäß G-BA-Beschluss	GKV- Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß G-BA Beschluss	Einordnungs- fähigkeit innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets [ja/nein]
Blinatumomab (2021-08-01-D-703) (106)	„Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.“	ca. 7 bis 30	nein ^b
Blinatumomab (2019-02-15-D-397) (107)	„BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.“	ca. 30 bis 80	ja
a: Für dieses AWG war am 24.06.2021 zunächst folgende Zulassung erteilt worden: „BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.“ Am 23.01.2025 erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter. b: Die Patientengruppe liegt außerhalb des vorliegenden AWG. c: Für dieses AWG war am 23.08.2018 zunächst folgende Zulassung erteilt worden: „BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.“ Am 23.01.2025 erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter. d: Die Zielpopulation entspricht nur einem geringfügigen Anteil innerhalb des AWG und kann deshalb für einen Vergleich nicht herangezogen werden.			

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 wurden 2 frühere Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V im vorliegenden AWG mit der Vorgangsnummer 2023-09-01-D-976 (126) und der Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397 (107) identifiziert. Das Verfahren 2023-09-01-D-976 bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel aus dem Jahr 2024 und umfasste eine ähnliche Zielpopulation wie im vorliegenden Dossier. Das Verfahren 2019-02-15-D-397 bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Blinatumomab aus dem Jahr 2019 und umfasste eine nahezu identische Zielpopulation wie im vorliegenden Dossier. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass in dem Dossier aus

2019 pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von ≥ 1 Jahr berücksichtigt wurden, während sich die aktuelle Abgrenzung der Zielpopulation aus einer Anpassung des zugelassenen AWG gemäß der Fachinformation ergibt. Die Größe der relevanten Zielpopulation entspricht im aktuellen Dossier weitgehend den im früheren Verfahren berichteten Zahlen.

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 2020 bis 2024 ist in Tabelle 3-8 dargestellt. Bei den pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren belaufen sich die Veränderungen gegenüber dem jeweiligen Vorjahr auf -5 bis +5 Prozentpunkte.

Tabelle 3-8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von ALL

	2020	2021	2022	2023	2024
Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit ALL					
Patientinnen und Patienten 0 bis 17 Jahre	573	545	543	536	561
Veränderung zum Vorjahr	-	-5 %	0 %	-1 %	5 %
Quellen: Tabelle 3-4 (13, 121)					

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 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit 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 (127-131). 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 pädiatrischen 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	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	Kein Zusatznutzen	38 bis 85

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 Freihandresearche identifiziert.

Die Anzahl aller im DKKR registrierten pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit ALL wurde durch gezielte Anfrage ermittelt. Für die darauf aufbauende Schätzung der Inzidenz der Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Abschnitt 3.2.3) wurde eine orientierende Freihandresearche 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->

- 014l_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf
[Abgerufen am: 14.04.2026]
11. Bartram CR, Schrauder A, Kohler R et al. 2012. Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment. Dtsch Arztebl Int. 109(40): 652-8. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2012.0652>
 12. Yiallourous M 2025. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) – Kurzinformation. URL: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinfo12052025_2_ger.pdf [Abgerufen am: 30.03.2026]
 13. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) 2025. Lymphatische Leukämien 2015-2024. Data on file.
 14. Moriyama T, Relling MV, Yang JJ 2015. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 125(26): 3988-95. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-12-580001>
 15. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) 2016. Lymphatische Leukämien: Region: Deutschland, Zeitraum: 2009 bis 2015. URL: <https://www.kinderkrebsregister.de/dkkkr/ergebnisse/auswertungen-im-detail/leukaemien/lymphatische-leukaemien/dall-u18.html> [Abgerufen am: 01.02.2026]
 16. Gallegos-Arreola MP, Borjas-Gutiérrez C, Zúñiga-González GM et al. 2013. Pathophysiology of Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Mejia-Arangure, JM, editor: Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic. IntechOpen. Rijeka. 2013
 17. Gökbuget N 2016. Akute lymphatische Leukämie und lymphoblastische Lymphome: Kapitel 11.7. Hämatologie und Onkologie, S. 277-87.
 18. Gökbuget N, Hoelzer D 2014. Akute lymphatische Leukämie. DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert, S. 1-11.
 19. Pui CH, Relling MV, Downing JR 2004. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 350(15): 1535-48. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra023001>
 20. Al Ustwani O, Gupta N, Bakhribah H et al. 2016. Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. Crit Rev Oncol Hematol. 99: 189-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.12.007>
 21. Mullighan CG 2012. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012: 389-96. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.389>
 22. Harrison CJ 2009. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 144(2): 147-56. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07417.x>
 23. Zwaan CM, Reinhardt D, Hitzler J et al. 2010. Acute leukemias in children with Down syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 24(1): 19-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.11.009>
 24. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P et al. 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw. 13(10): 1240-79. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2015.0153>
 25. Bender-Götze C, Walther U, Rampf U et al. 2003. Besonderheiten der akuten Leukämie im Kindesalter. MANUAL Leukämien myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome, 2. Aufl., S. 77-96.

26. Cangerana Pereira FA, Mirra AP, Dias de Oliveira Latorre MdR et al. 2017. Environmental Risk Factors and Acute Lymphoblastic Leukaemia in Childhood. *Revista Ciencias de la Salud*. 15: 129-44.
27. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM 2003. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 98(7): 1337-54. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11664>
28. Terwilliger T, Abdul-Hay M 2017. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 7(6): e577. <http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
29. 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]
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. Hunger SP, Mullighan CG 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 373(16): 1541-52. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1400972>
34. 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>
35. Mullighan CG 2012. Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*. 122(10): 3407-15. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI61203>
36. 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>
37. 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>
38. Tavernier E, Boiron JM, Huguet 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>
39. Thomas X, Le QH 2003. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 8(4): 233-42. <http://dx.doi.org/10.1080/1024533031000153621>
40. 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>
41. van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS et al. 2023. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 388(17): 1572-81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2214171>

42. 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>
43. 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>
44. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) 2019. Jahresbericht / Annual Report 2019. Stand: September 2020. URL: https://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkkr/pdf/jb/jb2019/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf [Abgerufen am: 01.02.2026]
45. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME et al. 2012. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 120(14): 2807-16. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>
46. Sun W, Malvar J, Sposto R et al. 2018. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia*. 32(11): 2316-25. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0094-0>
47. Yamanaka J, Bon V, Schrauder A et al. 2012. Risk Factors, Treatment and Outcome of 2nd Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Results of the ALL-REZ BFM Registry. *Blood*. 120(21): 668.
48. Schwartz ER, Rensen N, Steur LMH et al. 2023. Health-related quality of life and its determinants during and after treatment for paediatric acute lymphoblastic leukaemia: a national, prospective, longitudinal study in the Netherlands. *BMJ Open*. 13(10): e070804. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070804>
49. Galtieri LR, Perez MN, Barakat LP 2024. Quality of life of caregivers at the end of their child's pediatric cancer treatment: cancer-specific worry and material hardship. *J Pediatr Psychol*. 49(5): 348-55. <http://dx.doi.org/10.1093/jpepsy/jsae014>
50. Walsh S, Mulraney M, McCarthy MC et al. 2024. Fatigue in children who have recently completed treatment for acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes*. 22(1): 27. <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-024-02241-2>
51. Ouru PA, Zheng H, Lin Z et al. 2025. A multicenter cross-sectional study on factors associated with caregiving appraisal in pediatric acute leukemia caregivers. *PLoS One*. 20(6): e0324589. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0324589>
52. Martos M, George N, Arreguín-González FE et al. 2025. Childhood Cancer Survivorship Globally: A Systematic Review. *JAMA Oncol*. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.2506>
53. Cario G, Escherich G, Möricke A et al. 2021. Neue Strategien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 169(1): 20-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00112-020-01082-9>
54. 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>
55. 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]
56. 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>
 57. 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>
 58. 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>
 59. 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>
 60. 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>
 61. Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K et al. 2013. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer*. 49(6): 1346-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.11.010>
 62. Paganin M, Zecca M, Fabbri G et al. 2008. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 22(12): 2193-200. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.227>
 63. Domenech C, Mercier M, Plouvier E et al. 2008. First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Cooprall-97 study. *Eur J Cancer*. 44(16): 2461-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.08.007>
 64. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A et al. 2010. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 24(2): 265-84. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2009.257>
 65. von Stackelberg A 2010. IntReALL 2010: Final publishable summary report.
 66. Parker C, Waters R, Leighton C et al. 2010. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 376(9757): 2009-17. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62002-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62002-8)
 67. 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>
 68. Wermann WK, Gökbuget N 2018. Therapiestrategien bei Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie. *Im Focus Onkologie* 21 (3), S. 38–48.
 69. 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>
 70. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J et al. 2016. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and

- outcome. Haematologica. 101(1): 68-76.
<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2015.131680>
71. Forsberg MH, Das A, Saha K et al. 2018. The potential of CAR T therapy for relapsed or refractory pediatric and young adult B-cell ALL. Therapeutics & Clinical Risk Management. 14: 1573-84. <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.S146309>
 72. Bhojwani D, Pui CH 2013. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. 14(6): e205-17. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70580-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70580-6)
 73. Raetz EA, Bhatla T 2012. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012: 129-36. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.129>
 74. Chessells JM, Veys P, Kempinski H et al. 2003. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 123(3): 396-405. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04584.x>
 75. 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]
 76. Brown PA, Ji L, Xu X et al. 2021. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. Jama. 325(9): 833-42. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0669>
 77. Irving JA, Enshaie A, Parker CA et al. 2016. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 128(7): 911-22. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-03-704973>
 78. Roy A, Cargill A, Love S et al. 2005. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. Br J Haematol. 130(1): 67-75. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05572.x>
 79. Martin A, Morgan E, Hijiya N 2012. Relapsed or refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia: current and emerging treatments. Paediatric Drugs. 14(6): 377-87. <http://dx.doi.org/10.2165/11598430-000000000-00000>
 80. Smith MA, Seibel NL, Altekruze SF et al. 2010. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. J Clin Oncol. 28(15): 2625-34. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.27.0421>
 81. Carroll WL, Hunger SP 2016. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Pediatr. 28(1): 12-8. <http://dx.doi.org/10.1097/mop.0000000000000293>
 82. 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>
 83. Shukla N, Sulis ML 2021. Blinatumomab for Treatment of Children With High-risk Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Jama. 325(9): 830-2. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1395>
 84. Oshima K, Zhao J, Perez-Duran P et al. 2020. Mutational and functional genetics mapping of chemotherapy resistance mechanisms in relapsed acute lymphoblastic leukemia. Nat Cancer. 1(11): 1113-27. <http://dx.doi.org/10.1038/s43018-020-00124-1>

85. Gu Y, Yang R, Zhang Y et al. 2025. Molecular mechanisms and therapeutic strategies in overcoming chemotherapy resistance in cancer. *Mol Biomed.* 6(1): 2. <http://dx.doi.org/10.1186/s43556-024-00239-2>
86. Ebinger S, Ozdemir EZ, Ziegenhain C et al. 2016. Characterization of Rare, Dormant, and Therapy-Resistant Cells in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell.* 30(6): 849-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2016.11.002>
87. Cech P, Skórka K, Dziki L et al. 2024. T-Cell Engagers-The Structure and Functional Principle and Application in Hematological Malignancies. *Cancers (Basel).* 16(8): 1580. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers16081580>
88. Chang WH, Katsoulis M, Tan YY et al. 2022. Late effects of cancer in children, teenagers and young adults: Population-based study on the burden of 183 conditions, in-patient and critical care admissions and years of life lost. *Lancet Reg Health Eur.* 12: 100248. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100248>
89. Oberhoffer FS, Teichert-von Lüttichau I, Langer T et al. 2024. Erwachsene Pediatric Cancer Survivors: Vom Krebs geheilte Kinder sind später unzureichend versorgt. *Dtsch Arztebl.* 121(8): 510-2.
90. Leak Bryant A, Lee Walton A, Shaw-Kokot J et al. 2015. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute leukemia: a systematic review. *Oncol Nurs Forum.* 42(2): E91-E101. <http://dx.doi.org/10.1188/15.ONF.E91-E101>
91. Danhauer SC, Russell GB, Tedeschi RG et al. 2013. A longitudinal investigation of posttraumatic growth in adult patients undergoing treatment for acute leukemia. *J Clin Psychol Med Settings.* 20(1): 13-24. <http://dx.doi.org/10.1007/s10880-012-9304-5>
92. Brown PA, Ji L, Xu X et al. 2019. A Randomized Phase 3 Trial of Blinatumomab Vs. Chemotherapy As Post-Reinduction Therapy in High and Intermediate Risk (HR/IR) First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) in Children and Adolescents/Young Adults (AYAs) Demonstrates Superior Efficacy and Tolerability of Blinatumomab: A Report from Children's Oncology Group Study AALL1331. *Blood.* 134(Supplement_2): LBA-1-LBA-. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-132435>
93. Aldoss I, Khaled SK, Budde E et al. 2019. Cytokine Release Syndrome With the Novel Treatments of Acute Lymphoblastic Leukemia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 21(1): 4. <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-019-0753-y>
94. 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]
95. Gaynon PS, Bostrom BC, Hutchinson RJ et al. 2001. Duration of hospitalization as a measure of cost on Children's Cancer Group acute lymphoblastic leukemia studies. *J Clin Oncol.* 19(7): 1916-25. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2001.19.7.1916>
96. Jones BL 2012. The Challenge of Quality Care for Family Caregivers in Pediatric Cancer Care. *Seminars in Oncology Nursing.* 28(4): 213-20. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.soncn.2012.09.003>
97. Chivukula U, Kota S, Nandinee D 2018. Burden Experience of Caregivers of Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact of Coping and Spirituality. *Indian J Palliat Care.* 24(2): 189-95. http://dx.doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_209_17
98. pan-Canadian Oncology Drug Review 2017. Final Clinical Guidance Report - Blinatumomab (Blinicyto®) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Report date: August 23, 2017. URL:

- https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_cgr.pdf [Abgerufen am: 01.04.2026]
99. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2016. Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter - S1 Leitlinie AWMF. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0141_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04-abgelaufen.pdf [Abgerufen am: 01.04.2026]
100. Novartis Pharma GmbH 2025. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022124> [Abgerufen am: 08.04.2026]
101. Ko RH, Ji L, Barnette P et al. 2010. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. J Clin Oncol. 28(4): 648-54. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2950>
102. Willasch A, Klingebiel TE, Kreyenberg H et al. 2010. Prognostic Value of Minimal Residual Disease Monitoring in the Context of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. European Journal of Clinical & Medical Oncology (EJCMO). 2(2): 101-07.
103. Pourhassan H, Agrawal V, Pullarkat V et al. 2023. Positioning blinatumomab in the frontline of adult B-cell acute lymphoblastic leukemia treatment. Front Oncol. 13: 1237031. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1237031>
104. 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>
105. Schrappe M, Locatelli F, Valsecchi MG et al. 2023. Pediatric Patients with High-Risk B-Cell ALL in First Complete Remission May Benefit from Less Toxic Immunotherapy with Blinatumomab - Results from Randomized Controlled Phase 3 Trial AIEOP-BFM ALL 2017. Blood. 142(Supplement 1): 825. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-181524>
106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥1 und <18 Jahre). Stand: 20.01.2022. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5233/2022-01-20_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-703_BAnz.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
107. 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, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter). Stand: 15.08.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3920/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-397_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
108. 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_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-289.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-289.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
109. 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]
110. 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]
111. 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]
112. 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]
113. 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]
114. 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]
115. 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]
116. Amgen GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 3 B - Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist Stand: 13.02.2019. [online]

- URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2996/2019-02-13_Modul3B_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 05.01.2026]
117. 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>
118. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH et al. 2012. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 366(15): 1371-81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110169>
119. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C et al. 2021. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 325(9): 843-54. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0987>
120. 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>
121. Amgen GmbH 2026. Berechnung der Größe der Zielpopulation von Blinatumomab (BLINCYTO®) zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist. Data on file.
122. 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]
123. 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]
124. 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, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 Monat und < 1 Jahr). Stand: 21.08.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7403/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1178.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
125. 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, rezidiert / refraktär, ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr, nach ≥ 2 Vortherapien oder nach allogener Stammzelltransplantation). Stand: 21.08.2025.

- [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7401/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1177.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
126. 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, rezidiert / 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]
127. 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]
128. 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]
129. 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]
130. 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]
131. 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	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	In Zyklen ^{a, b}	2 Zyklen	28 Tage pro Zyklus	56 Tage
			1 bis 3 optionale Zyklen nach Erreichen der CR / CRh	28 Tage pro Zyklus	28 bis 84 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BiTE® Molekül					
Blinatumomab	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT ^c	In Zyklen ^{a, b}	2 Zyklen	28 Tage pro Zyklus	56 Tage
			1 bis 3 optionale Zyklen nach Erreichen der CR / CRh	28 Tage pro Zyklus	28 bis 84 Tage
CAR-T-Zelltherapie					
Tisagenlecleucel	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT ^d	patienten-spezifische Einmalinfusion ^e	einmalig	1 Tag	1 Tag
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.					
a: Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt (1).					
b: Patienten, die eine CR / CRh nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (1).					
c: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.					
d: Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL (2)					
e: Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n). Die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen ist abhängig von der Indikation und dem KG des pädiatrischen Patienten. Bei erkrankten Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit einem KG bis zu 50 kg: Die Dosis liegt in einem Bereich von 0,2 bis 5 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg KG. Bei pädiatrischen Patienten mit einem KG über 50 kg: Die Dosis liegt in einem Bereich von 0,1 bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom KG) (2).					

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).

Pädiatrische Patienten mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, die refraktär oder nach ≥ 2 vorangegangenen Therapien oder nach alloHSZT rezidiert sind, können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen Blinatumomab erhalten. Patienten, die eine CR / CRh nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (1). Für den Behandlungsmodus ergibt sich eine Spanne von 2 bis 5 Zyklen. Dies entspricht 56 bis 140 Behandlungstagen 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.

CAR-T-Zelltherapie – Tisagenlecleucel

Bei der CAR-T-Zelltherapie werden mittels einer Leukapherese entnommene T-Zellen der pädiatrischen Patientin oder des Patienten ex vivo gentechnisch verändert und anschließend dem erkrankten Säugling, Kind bzw. Jugendlichen einmalig per Infusion appliziert. Vor der Infusion sollte eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt werden, die 2 bis 14 Tage vor der Infusion der CAR-T-Zellen abgeschlossen sein sollte (3).

Die Behandlung mit Tisagenlecleucel besteht aus einer patientenspezifischen einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit „CAR-positiven“ lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n) (2). Es ergibt sich eine Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

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	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	56 Tage (2 Zyklen) ^{a, b}	<u>Min. (0 bis 1 Jahr):</u> Tage 1 bis 7 von Zyklus 1: 5 µg/m ² /Tag (insgesamt 2 DSF) ^c ab Tag 8: 15 µg/m ² /Tag (insgesamt 13 DSF) ^c	Zyklus 1: 8 bis 24 DSF ab Zyklus 2: pro Zyklus 7 bis 28 DSF Jahresverbrauch: 15 bis 52 DSF
			<u>Max. (ab 45 kg):</u> Tage 1 bis 7 von Zyklus 1: 9 µg/Tag (insgesamt 3 DSF) ^c	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<i>ab Tag 8:</i> 28 µg/Tag (insgesamt 49 DSF) ^c	
		28 bis 84 Tage (1 bis 3 optionale Zyklen) ^{a, b}	<u>Min. (0 bis 1 Jahr; 1 Zyklus):</u> 15 µg/m²/Tag (insgesamt 7 DSF) ^c	7 bis 84 DSF (optional)
			<u>Max. (ab 45 kg; 3 Zyklen):</u> 28 µg/Tag (insgesamt 84 DSF) ^c	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BiTE® Molekül				
Blinatumomab	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT ^d	56 Tage (2 Zyklen) ^{a, b}	<u>Min. (0 bis 1 Jahr):</u> <i>Tag 1 bis 7 von Zyklus 1:</i> 5 µg/m²/Tag (insgesamt 2 DSF) ^c <i>ab Tag 8:</i> 15 µg/m²/Tag (insgesamt 13 DSF) ^c	<i>Zyklus 1:</i> 8 bis 24 DSF <i>ab Zyklus 2:</i> pro Zyklus 7 bis 28 DSF <i>Jahresverbrauch:</i> 15 bis 52 DSF
			<u>Max. (ab 45 kg):</u> <i>Tag 1 bis 7 von Zyklus 1:</i> 9 µg/Tag (insgesamt 3 DSF) ^c <i>ab Tag 8:</i> 28 µg/Tag (insgesamt 49 DSF) ^c	
		28 bis 84 Tage (1 bis 3 optionale Zyklen) ^{a, b}	<u>Min. (0 bis 1 Jahr; 1 Zyklus):</u> 15 µg/m²/Tag (insgesamt 7 DSF) ^c	7 bis 84 DSF (optional)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<u>Max. (ab 45 kg; 3 Zyklen):</u> 28 µg/Tag (insgesamt 84 DSF) ^c	
<i>CAR-T-Zelltherapie</i>				
Tisagenlecleucel	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT ^c	1 Tag	1 patientenspezifische Infusion	1 patientenspezifische Infusion
a: Pädiatrische Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL können 2 Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage (4 Wochen). Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt (1). b: Pädiatrische Patienten, die eine komplette Remission (CR / CRh) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weiteren Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (1). c: Die empfohlene tägliche Dosis hängt vom KG ab. Für Patienten mit weniger als 45 kg wird die Dosis anhand der Körperoberfläche (KOF) des Säuglings, des Kindes bzw. der / des Jugendlichen berechnet. Die Gabe an den Behandlungstagen 1 bis 7 des ersten Zyklus erfolgt dosisreduziert. Bei Säuglingen (0 bis 1 Jahr) beträgt die tägliche Dosis an den Tagen 1 bis 7 des ersten Zyklus 5 µg/m²/Tag. Ab dem Tag 8 der Behandlung beträgt die tägliche Dosis 15 µg/m²/Tag. Bei einer durchschnittlichen KOF von 0,36 m² ergibt sich somit ein minimaler Verbrauch von 1 DSF alle 96 Stunden bzw. von insgesamt 8 DSF für den ersten Zyklus und 7 DSF für nachfolgende Zyklen. Erkrankte mit einem KG von 45 kg oder mehr erhalten eine Festdosis. Die tägliche Dosis beträgt an den Tagen 1 bis 7 des ersten Zyklus 9 µg/Tag (entspricht 1 DSF alle 72 Stunden). Ab dem Tag 8 der Behandlung beträgt die tägliche Dosis 28 µg/Tag (entspricht 1 DSF pro Tag) (4). d: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT. e: Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL (2)				

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 pro pädiatrischer / -m Patientin bzw. Patient pro Jahr ermittelt. Die entsprechenden Angaben in Tabelle 3-11 basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Blinatumomab (1).

Im vorliegenden AWG wird Blinatumomab in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG; unter 45 kg und 45 kg oder mehr) dosiert und zu den Behandlungstagen 1 bis 7 im ersten Zyklus dosisreduziert gegeben. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem KG unter 45 kg berechnet sich die Dosierung anhand der Körperoberfläche (KOF). Dargestellt werden in der Folge die Minimaldosierung für Säuglinge ab 1 Monat bis unter 1 Jahr mit einer KOF von 0,36 m² und die Maximaldosierung für Jugendliche unter 18 Jahre mit einem KG von 45 kg oder mehr. Aus diesen beiden Berechnungen wird die entsprechende Spanne für den Jahresverbrauch gebildet.

Laut Fachinformation werden Säuglinge (Kinder im Alter von 1 Monat oder älter und unter 1 Jahr) mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, die refraktär oder nach ≥ 2 vorangegangenen Therapien oder nach alloHSZT rezidiert ist (mit einem KG unter 45 kg), an den Tagen 1 bis 7 des ersten Zyklus mit 5 µg/m²/Tag therapiert und an allen Folgetagen mit 15 µg/m² pro Tag (1).

Die Berechnungsgrundlage für die KOF für Säuglinge wurde dem Mikrozensus 2017 entnommen (5), dabei wird für die Patientengruppe ab 1 Monat bis unter 1 Jahr (0 bis 1 Jahr) nach der Formel von Du Bois mit einer durchschnittlichen KOF von 0,36 m² gerechnet (5, 6):

$$\text{KOF (m}^2\text{)} = (\text{Körpergewicht (kg)})^{0,425} \times (\text{Körpergröße (cm)})^{0,725} \times 0,007184$$

Diese Methode wurde in der Vergangenheit sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG akzeptiert (7). Die Obergrenze für die Jugendlichen unter 18 Jahren entspricht der Fixdosis für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit 45 kg oder mehr von 28 µg/Tag.

Auf Basis der Berechnungen zur KOF und der Annahme, dass Blinatumomab je Infusionsbeutel über den Infusionszeitraum mit dem jeweils geringsten Verwurf angewendet wird, ergibt sich gemäß aktueller Fachinformation für Säuglinge (Kinder im Alter von 1 Monat oder älter und unter 1 Jahr) im vorliegenden AWG ein Verbrauch von 15 Durchstechflaschen (DSF) à 38,5 µg pro Patientin bzw. Patient und Jahr.

Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren und mit einem KG von 45 kg oder mehr wird Blinatumomab gemäß Fachinformation wie bei Erwachsenen mit einer Dosierung von 28 µg/Tag angewendet. Für die Tage 1 bis 7 des ersten Zyklus beträgt die tägliche Dosis 9 µg. Unter der Annahme, dass Blinatumomab je Infusionsbeutel über den Infusionszeitraum mit dem jeweils geringsten Verwurf angewendet wird, ergibt sich gemäß aktueller Fachinformation ein Verbrauch von 52 DSF pro Jahr.

Für die Induktionstherapie mit Blinatumomab ergibt sich für pädiatrische Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 15 bis 52 DSF pro Jahr. Im Falle einer anschließenden optionalen Konsolidierung mit Blinatumomab für bis zu 3 Zyklen fallen ggf. im Minimum für Säuglinge im Alter von 0 bis 1 Jahr und einem Behandlungszyklus weitere 7 DSF und im Maximum für Kinder oder Jugendliche ab 45 kg KG und maximalen 3 Behandlungszyklen weitere 84 DSF an. Daher kann der Jahresverbrauch von Blinatumomab für pädiatrische Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG zwischen 15 bis 136 DSF variieren.

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.

CAR-T-Zelltherapie – Tisagenlecleucel

Die Behandlung mit Tisagenlecleucel erfolgt patientenspezifisch und wird als Einmalinfusion gegeben. Die Konzentration der „CAR-positiven“ lebensfähigen T-Zellen ist abhängig von der Indikation und dem KG der Patientin bzw. des Patienten. Bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen mit B-ALL mit einem KG bis zu 50 kg liegt die Dosis in einem Bereich von 0,2 bis 5×10^6 „CAR-positiven“ lebensfähigen T-Zellen pro kg. Bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-ALL mit einem KG über 50 kg liegt die Dosis in einem Bereich von 0,1 bis $2,5 \times 10^8$ „CAR-positiven“ lebensfähigen T-Zellen (unabhängig vom KG) (2).

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 nichtmedikamentöse 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		
<i>BiTE® Molekül</i>		
Blinatumomab ^c	2.615,04 € pro DSF	2.464,52 € (148,75 € ^a ; 1,77 € ^b)
<i>CAR-T-Zelltherapie</i>		
Tisagenlecleucel	239.000,00 €	239.000,00 € (0,00 € ^a ; 0,00 € ^b)
a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V c: Blinatumomab entspricht im vorliegenden AWG 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 Patientengruppe	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	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Behandlung	1
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	1 je Gabe	15 bis 52
				ggf. weitere 7 bis 84
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BiTE [®] Molekül				
Blinatumomab ^b	Pädiatrische Patientinnen und	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Behandlung	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	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
	Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	1 je Gabe	15 bis 52
				ggf. weitere 7 bis 84
CAR-T-Zelltherapie				
Tisagenlecleucel	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien ^c oder nach alloHSZT ^c	Lymphozytendepletion mit Fludarabin + Cyclophosphamid ^d		
		Fludarabin 30 mg/m² pro Tag: <u>Min. (0 bis 1 Jahr):</u> 10,8 mg bzw. 1 DSF à 50 mg <u>Max. (17-Jährige):</u> 54,3 mg bzw. 2 DSF à 50 mg Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Fludarabin)	4 je Behandlung 1 je Gabe	4 4
		Cyclophosphamid 500 mg/m² pro Tag entspricht 180 mg bis 905 mg bzw. 1 DSF à 200 mg bis 1 DSF à 1.000 mg Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Cyclophosphamid)	2 je Behandlung 1 je Gabe	2 2
		Lymphozytendepletion mit Cytarabin + Etoposid ^e		
		Cytarabin 500 mg/m² pro Tag: <u>Min. (0 bis 1 Jahr):</u> 180 mg bzw. 5 DSF à 40 mg <u>Max. (17-Jährige):</u>	2 je Behandlung	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	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
		905 mg bzw. 1 DSF à 1.000 mg		
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Cytarabin)	1 je Gabe	2
		Etoposid 150 mg/m ² pro Tag: <u>Min. (0 bis 1 Jahr):</u> 54,0 mg bzw. 1 DSF à 100 mg <u>Max. (17-Jährige):</u> 271,3 mg bzw. 1 DSF à 200 mg und 1 DSF à 100 mg Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Etoposid)	3 je Behandlung 1 je Gabe	3 3

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.
c: Säuglinge, Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL (2)
d: Bei Anwendung zur Behandlung von B-Zell-ALL wird empfohlen, die Infusion von Tisagenlecleucel 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen (2).
e: Alternative Behandlung bei pädiatrischen Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid (2)

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 Erkrankungen fallen unabhängig von den gewählten Therapieoptionen für alle pädiatrischen 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 zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen können nicht beziffert werden.

Prämedikation

Gemäß Fachinformation sollten pädiatrische Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, die refraktär oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien oder nach alloHSZT rezidiert ist, 10 mg/m² Dexamethason (20 mg dürfen nicht überschritten werden) oral oder intravenös 6 bis 12 Stunden vor dem Beginn der Therapie (Zyklus 1, Tag 1) erhalten. Anschließend sollten 5 mg/m² Dexamethason oral oder intravenös innerhalb von 30 Minuten vor Beginn der Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden (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 pädiatrische Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG werden für die Induktionstherapie über die ersten beiden Behandlungszyklen 15 bis 52 Infusionslösungen hergestellt. Gegebenenfalls werden bis zu weitere 84 Infusionslösungen hergestellt, falls Blinatumomab anschließend als Konsolidierungstherapie angewendet wird. Somit ergibt sich die Notwendigkeit der Herstellung von 15 bis 136 parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern.

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 zum zu bewertenden Arzneimittel.

CAR-T-Zelltherapie – Tisagenlecleucel

Für die Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien entstehen zusätzlich notwendige, für die GKV relevante Kosten durch Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen. Außerdem ist zur Herstellung der CAR-T-Zelltherapie eine Leukapherese notwendig. In den jüngsten Beschlüssen des G-BA zu Nutzenbewertungsverfahren verschiedener CAR-T-Zelltherapien (z. B. Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel) sowie in früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde die Leukapherese durch den G-BA als Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 Arzneimittelgesetz (AMG) aufgefasst und diese Kosten werden bei der Herleitung der Therapiekosten nicht abgebildet.

Prämedikation

Gemäß Fachinformationen sollten Patienten unmittelbar vor der Gabe einer CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel eine Prämedikation erhalten, um potenzielle akute Infusionsreaktionen zu vermindern. Die Prämedikation besteht aus Paracetamol und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin oder einem anderen H₁-Antihistaminikum), welche in der Regel etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion gegeben werden sollen (2). Da vergleichbare Prämedikationen (z. B. Paracetamol, Antihistaminika) auch bei anderen parenteralen Therapien im AWG zum Einsatz kommen, werden die damit verbundenen GKV-Leistungen im Rahmen dieser Bewertung nicht gesondert berücksichtigt.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Vor der Anwendung einer CAR-T-Zelltherapie ist eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion notwendig (2).

Bei der Anwendung im Rahmen der Behandlung der B-ALL wird empfohlen, die Behandlung mit Tisagenlecleucel 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. Die Lymphozytendepletion wird wie folgt durchgeführt: Über 4 Tage wird Fludarabin täglich in einer Dosis von 30 mg/m² gegeben. Für 0- bis 1-Jährige (Untergrenze) entspricht dies täglich 1 DSF à 50 mg über 4 Tage bzw. insgesamt 4 DSF à 50 mg. Für 17-Jährige (Obergrenze) entspricht dies täglich 2 DSF à 50 mg über 4 Tage bzw. insgesamt 8 DSF à 50 mg. Die Fludarabin-Gabe wird kombiniert mit der Gabe von Cyclophosphamid, welches täglich in einer Dosis von 500 mg/m² intravenös (i.v.) über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis, gegeben wird. Für 0- bis 1-Jährige (Untergrenze)

entspricht dies täglich 1 DSF à 200 mg über 2 Tage bzw. insgesamt 2 DSF à 200 mg. Für 17-Jährige (Obergrenze) entspricht dies täglich 1 DSF à 1.000 mg über 2 Tage bzw. insgesamt 2 DSF à 1.000 mg (2). Es ergibt sich ein Bedarf von 6 applikationsfertigen Infusionslösungen; dies entspricht einer Anzahl von 6 GKV-Leistungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe.

Wenn es im Rahmen einer früheren Behandlung unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis vierten Grades kam oder die Patientin / der Patient auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, wird das folgende Vorgehen gewählt: Die Lymphozytendepletion wird mit Cytarabin mit einer täglichen Dosis von 500 mg/m² i.v. über 2 Tage in Kombination mit Etoposid mit einer täglichen Dosis von 150 mg/m² i.v. über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis durchgeführt. Für 0- bis 1-Jährige (Untergrenze) entspricht dies täglich 5 DSF à 40 mg Cytarabin über 2 Tage bzw. insgesamt 10 DSF à 40 mg Cytarabin und täglich 1 DSF à 100 mg Etoposid über 3 Tage bzw. insgesamt 3 DSF à 100 mg Etoposid. Für 17-Jährige (Obergrenze) entspricht dies täglich 1 DSF à 1.000 mg Cytarabin über 2 Tage bzw. insgesamt 2 DSF à 1.000 mg Cytarabin und täglich 1 DSF à 200 mg und 1 DSF à 100 mg Etoposid über 3 Tage bzw. insgesamt 3 DSF à 200 mg und 3 DSF à 100 mg Etoposid (2). Es ergibt sich ein Bedarf von 5 applikationsfertigen Infusionslösungen; dies entspricht einer Anzahl von 5 GKV-Leistungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe.

Kostenunterschiede, die sich aufgrund regelhafter Unterschiede bei der Verordnung sonstiger Leistungen anhand der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben, treffen weder bei einer Behandlung mit Blinatumomab noch bei einer CAR-T-Zelltherapie 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
Tisagenlecleucel: Lymphozytendepletion mit Fludarabin + Cyclophosphamid	
Fludarabin (1 bis 2 DSF à 50 mg pro Tag)	111,68 € bis 432,75 €
Cyclophosphamid (1 DSF à 200 mg bis 1 DSF à 1.000 mg pro Tag)	15,22 € bis 30,68 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Tisagenlecleucel: Lymphozytendepletion mit Cytarabin + Etoposid	
Cytarabin (5 DSF à 40 mg bis 1 DSF à 1.000 mg pro Tag)	16,22 € bis 40,88 €
Etoposid (1 DSF à 100 mg bis 1 DSF à 200 mg und 1 DSF à 100 mg pro Tag)	43,11 € bis 119,89 €
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. Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 15.02.2026	

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

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.

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 pädiatrische 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 der Begleitmedikation für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor einer CAR-T-Zelltherapie in Tabelle 3-14 berücksichtigen die aktuellen Apothekenverkaufspreise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 15.02.2026. Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise 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 festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

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	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>BiTE® Molekül</i>			
Blinatumomab	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT ^a	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Nicht zutreffend

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
CAR-T-Zelltherapie			
Tisagenlecleucel	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT ^b	Lymphozytendepletion mit Fludarabin + Cyclophosphamid	
		Fludarabin	446,72 € bis 858,52 €
		Cyclophosphamid	30,44 € bis 61,36 €
		Gesamt	477,16 € bis 919,88 €
		Lymphozytendepletion mit Cytarabin + Etoposid ^c	
		Cytarabin	32,43 € bis 81,76 €
		Etoposid	129,33 € bis 359,67 €
		Gesamt	161,76 € bis 441,43 €
		Gesamt (Spanne):	161,76 € bis 919,88 €
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.			
b: Säuglinge, Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL (2)			
c: Alternative Behandlung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid (2)			

Zweckmäßige Vergleichstherapie

CAR-T-Zelltherapie – Tisagenlecleucel

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid vor der Tisagenlecleucel-Gabe fallen zusätzliche Kosten von 446,72 € bis 858,52 € für Fludarabin und 30,44 € bis 61,36 € für Cyclophosphamid an. Die Gesamtkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen betragen bei Gabe dieser Chemotherapie 477,16 € bis 919,88 €.

Wird die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mit Cytarabin und Etoposid durchgeführt, fallen 32,43 € bis 81,76 € Kosten für Cytarabin und 129,33 € bis 359,67 € Kosten für Etoposid an. Die Gesamtkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen betragen bei Gabe dieser Chemotherapie 161,76 € bis 441,43 €.

Somit betragen die Kosten für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Gabe 161,76 € bis 919,88 €.

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 Arzneimittelkosten 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 beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	36.967,80 € bis 335.174,72 €	-	-	36.967,80 € bis 335.174,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>BiTE® Molekül</i>					
Blinatumomab	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT ^b	36.967,80 € bis 335.174,72 €	-	-	36.967,80 € bis 335.174,72 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>CAR-T-Zelltherapie</i>					
Tisagenlecleucel	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	239.000,00 €	161,76 € bis 919,88 €	-	239.161,76 € bis 239.919,88 €
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: (8)					

Zu bewertendes Arzneimittel

Blinatumomab

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ergeben sich für die Therapie mit Blinatumomab für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, die refraktär oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien oder nach alloHSZT rezidiert ist, Jahrestherapiekosten in Höhe von 36.967,80 € bis 335.174,72 €. Die angegebene Spanne resultiert aus der Behandlung von Säuglingen mit einem Minimum von 2 Behandlungszyklen und der Behandlung von Jugendlichen mit einem KG ≥ 45 kg mit einem Maximum von 5 Behandlungszyklen (2 Induktionszyklen zuzüglich 3 optionale Konsolidierungszyklen).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Blinatumomab

Blinatumomab entspricht im vorliegenden AWG der ZVT, daher sind die Angaben zu Arzneimittelkosten, zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, zur Hilfstaxe und zu den Jahrestherapiekosten den obigen Angaben des zu bewertenden Arzneimittels zu entnehmen.

CAR-T-Zelltherapie – Tisagenlecleucel

Für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, die refraktär oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien oder nach alloHSZT rezidiert ist, die mit Tisagenlecleucel therapiert werden, fallen GKV-relevante Jahrestherapiekosten in Höhe von

239.000,00 € an. Vor der Gabe der CAR-T-Zelltherapie muss eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt werden. Für die Lymphozytendepletion mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid entstehen für die GKV relevante Kosten in Höhe von 477,16 € bis 919,88 €. Nach individueller Disposition kann die Lymphozytendepletion auch mit Cytarabin in Kombination mit Etoposid durchgeführt werden, wobei für die GKV relevante Kosten in Höhe von 161,76 € bis 441,43 € entstehen. Insgesamt betragen die für die GKV relevanten Kosten für die Therapie mit CAR-T-Zellen 239.161,76 € bis 239.919,88 € pro Jahr.

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 Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT sind ca. 38 bis 85 pädiatrische Patientinnen und Patienten umfasst (siehe Abschnitt 3.2.4). Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, besteht das primäre Behandlungsziel in einer Heilung der Erkrankung. Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Blinatumomab bei guter Verträglichkeit ist davon auszugehen, dass der Großteil aller pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Blinatumomab behandelt wird. Es ist anzunehmen, dass die durchschnittliche Zyklenzahl unter der im jeweiligen AWG 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 (1).

Beschreibung der stationären und ambulanten Versorgungsanteile

Laut Fachinformation wird für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit einer Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT, ein stationärer Aufenthalt für die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen (1). Alle weiteren Behandlungstage erfolgen in der Regel ambulant.

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 (1).

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.

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Tablle (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 EBM-Katalog beschriebenen abrechnungsfähigen Leistungen.

Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien für Deutschland und Europa (9, 10).

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. 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]
3. Amini L, Silbert SK, Maude SL et al. 2022. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. Nat Rev Clin Oncol. 19(5): 342-55. <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-022-00607-3>
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum 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: 07.12.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2017. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/> [Abgerufen am: 01.04.2026]
6. Du Bois D, Du Bois EF 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 5(5): 303-11; discussion 12-3.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum 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, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter). Stand: 15.08.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5932/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-397_TrG.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
8. Amgen GmbH 2026. Berechnung der Größe der Jahrestherapiekosten. Data on file.
9. 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]
10. 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

Rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer-ALL

Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL können 2 Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage (4 Wochen). Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt.

Patienten, die eine komplette Remission (complete remission/complete remission with partial haematologic recovery, CR/CRh) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie erhalten.

Die empfohlene tägliche Dosis hängt vom Körpergewicht ab (siehe Tabelle 3-17). Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr erhalten eine Festdosis, und für Patienten mit weniger als 45 kg wird die Dosis anhand der Körperoberfläche (KOF) des Patienten berechnet.

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL

Körpergewicht	Zyklus 1			Nachfolgende Zyklen	
	Tag 1–7	Tag 8–28	Tag 29–42	Tag 1–28	Tag 29–42
45 kg oder mehr (<i>Festdosis</i>)	9 µg/Tag als Dauerinfusion	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungs- freies Intervall	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungs- freies Intervall
Weniger als 45 kg (<i>KOF-basierte Dosis</i>)	5 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (<i>darf 9 µg/Tag nicht überschreiten</i>)	15 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (<i>darf 28 µg/Tag nicht überschreiten</i>)		15 µg/m ² /Tag als Dauerinfusion (<i>darf 28 µg/Tag nicht überschreiten</i>)	

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 der 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 den Behandlungsbeginn bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem Vorliegen von klinisch relevanten Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 14 Tage des Zyklus empfohlen. Im zweiten Zyklus wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens 2 Tage empfohlen, und die klinische Beurteilung sollte auf der Verträglichkeit gegenüber BLINCYTO im ersten Zyklus basieren. Vorsicht ist geboten, da Fälle von spät auftretenden ersten neurologischen Ereignissen beobachtet wurden.

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.

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***Rezidierte oder refraktäre B Zell-Vorläufer-ALL***

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.

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.

Vorbehandlung von Patienten mit hoher Tumorlast

Patienten mit $\geq 50\%$ leukämischer Blasten im Knochenmark oder $> 15.000/\text{Mikroliter}$ leukämischer Blasten im peripheren Blut sollten mit Dexamethason behandelt werden (24 mg/Tag dürfen nicht überschritten werden).

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 2 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 Mitgliedsstaat 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	Keine

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren: • 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-freisetzungs-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	Patientenkarte

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	ärztlichen Verschreibung unterliegt.	
Wichtige potenzielle Risiken		
Toxizitäten im Zusammenhang mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation 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
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	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:	Keine

Sicherheits-bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Systems, des endokrinen Systems, und des Immunsystems	Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	
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. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
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-	<u>Primäre Ziele:</u> Schätzung der Inzidenz von neuro-psychomotorischen Entwicklungsstörungen, Störungen des endokrinen Systems, neurologischen Störungen, und Störungen des Immunsystems	HSZT-bedingte Toxizität bei Kindern Langzeit-Sicherheit und -Effektivität Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems,	Laufend	Finales Protokoll: Q1 2020 Interim-Analysen: Alle zwei Jahre nach Start der Datenerhebung Abschließender klinischer Studienbericht: Q4 2038

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
Vorläufer-ALL, die entweder mit Blinatumomab oder Chemotherapie und anschließender Transplantation behandelt wurden Kategorie 1	(einschließlich Auto- immun-Erkrankungen und Impfversagen)	und des Immunsystems Nachfolgendes Rezidiv der Leukämie bei Kindern, einschließlich im ZNS Langzeit-Toxizität bei Kindern Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern		
Studie 20150136: Nicht-interventionelle Unbedenklichkeits- prüfung zur Sicherheit und Wirksamkeit, sowie zum Gebrauch und zur klinischen Routinepraxis von Blinatumomab Kategorie 1	<u>Primäre Ziele:</u> Beschreibung des Sicherheitsprofils von 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	Neurologische Ereignisse einschließlich Immuneffektorzell- assoziiertes Neurotoxizitätssyndro- m (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	Laufend	Protokoll v1.1 vom 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 Zwischen-berichte werden zusammen mit dem entsprechenden PSUR/PBRER vorgelegt (beginnend mit PSUR/PBRER Nr. 3) Abschließender klinischer Studienbericht

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
	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 klinischen Praxis			erwartet: Q1 2025
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.