

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Blinatumomab (BLINCYTO®)*

Amgen GmbH

### **Modul 3 A**

*Behandlung von Erwachsenen mit einer  
Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-  
positiven, rezidierten oder refraktären B-Vorläufer  
akuten lymphatischen Leukämie*

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    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                | <b>3</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                              | <b>5</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                                                              | <b>6</b> |
| 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 .....                                         | 14       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....                                          | 23       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....                                                                     | 24       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....                                       | 29       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....                                | 29       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....                                                     | 36       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....                                                | 39       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....                                                          | 46       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen .....                       | 50       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....                                          | 51       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....                                                                     | 52       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                           | 62       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....                                                                        | 62       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie .....  | 67       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie .....       | 75       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....                                          | 77       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....                                                                     | 89       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....                                                                      | 92       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....                                          | 93       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....                                                                     | 94       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                   | 97       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....                                                               | 97       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....                                                                | 103      |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels .....        | 104      |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....                                                              | 105      |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                         | 112      |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....                                          | 112      |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....                                                                     | 113      |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87<br>Absatz 5b Satz 5 SGB V ..... | 114      |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....                                                                     | 121      |

|        |                                                                                                                                                                     |     |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.6    | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben ..... | 122 |
| 3.6.1. | Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....                                                                                                                               | 124 |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Klinisches Bild der ALL.....                                                                                                                                      | 30           |
| Tabelle 3-2: Prognosefaktoren bei der B-ALL des Erwachsenen.....                                                                                                               | 32           |
| Tabelle 3-3: Wichtigste Komponenten der ALL-Therapie .....                                                                                                                     | 35           |
| Tabelle 3-4: Anzahl Erwachsene mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL mit molekularem Therapieversagen bzw. Rezidiv (2020 bis 2024).....                                                | 41           |
| Tabelle 3-5: Anzahl der neuerkrankten erwachsenen ALL-Patientinnen und -Patienten ab 18 Jahren in Deutschland von 2017 bis 2021 nach Geschlecht .....                          | 42           |
| Tabelle 3-6: Inzidenz der Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL bei Erwachsenen.....                                                                                                   | 45           |
| Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                                              | 46           |
| Tabelle 3-8: Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden AWG.....                                     | 47           |
| Tabelle 3-9: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von ALL .....                                                                                                                     | 50           |
| Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....   | 51           |
| Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                              | 63           |
| Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                               | 68           |
| Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                                             | 75           |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... | 78           |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....                                                                                                  | 85           |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....         | 87           |
| Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....                                    | 89           |
| Tabelle 3-18: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL .....                                                                  | 98           |
| Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....                                                                                                        | 106          |
| Tabelle 3-20: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans.....                                  | 109          |
| Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....                 | 114          |

|                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ..... | 123 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                 | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 3-1: ESMO-Therapiealgorithmus bei der r/r B-ALL .....                 | 20           |
| Abbildung 3-2: Therapie der Ph- r/r B-ALL .....                                 | 21           |
| Abbildung 3-3: Empfohlene Therapieregime zur Behandlung der Ph- r/r B-ALL ..... | 21           |
| Abbildung 3-4: Ablauf der ALL-Therapie .....                                    | 33           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                             |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abl.             | Amtsblatt                                                                                                                    |
| Abs.             | Absatz                                                                                                                       |
| ADC              | Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate)                                                                      |
| ALL              | Akute lymphatische Leukämie                                                                                                  |
| allo             | Allogen                                                                                                                      |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase                                                                                                      |
| AMG              | Arzneimittelgesetz                                                                                                           |
| AML              | Akute myeloische Leukämie                                                                                                    |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                                                                      |
| ARA-C            | Cytarabin                                                                                                                    |
| ASH              | American Society of Hematology                                                                                               |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase                                                                                                    |
| auto             | Autolog                                                                                                                      |
| 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                                                                                                   |
| ChT              | Chemotherapie                                                                                                                |
| COVID-19         | Coronavirus disease 2019                                                                                                     |
| CR               | Komplette Remission (complete remission)                                                                                     |
| CRh              | Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial haematologic recovery)          |
| CRi              | Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (complete remission with incomplete hematological recovery) |
| CRS              | Zytokinfreisetzungs-Syndrom (cytokine release syndrome)                                                                      |
| CSF              | Cerebrospinalflüssigkeit / Liquor                                                                                            |

| <b>Abkürzung</b>               | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CTD                            | Common Technical Document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| CTIS                           | Clinical Trials Information System                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| CYP450                         | Cytochrom P450                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| DGHO                           | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| DNA                            | Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| DSF                            | Durchstechflasche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| EBM                            | Einheitlicher Bewertungsmaßstab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ECOG                           | Eastern Cooperative Oncology Group                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 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. |
| FLAG-IDA                       | Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) und Idarubicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| GMALL                          | German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| GvHD                           | Graft-versus-Host-Erkrankung (graft-versus-host disease)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HDMTX            | Hochdosis-Methotrexat                                                                                                                                                                                            |
| HiDAC            | Hochdosis-Cytarabin (high dose intermittent ARA-C)                                                                                                                                                               |
| HLH              | Hämophagozytische Lymphohistiozytose                                                                                                                                                                             |
| HSZT             | Hämatopoetische Stammzelltransplantation                                                                                                                                                                         |
| ICANS            | Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)                                                                                                   |
| ICD-10           | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision)   |
| IDA              | Idarubicin                                                                                                                                                                                                       |
| IEC-HS           | Hämophagozytische Lymphohistiozytose/Immuneffektorzell-assoziiertes hämophagozytisches Lymphohistiozytose-ähnliches Syndrom (immune effector cell-associated hemophagocytic / lymphohistiocytosis-like syndrome) |
| IgG4             | Immunglobulin G4                                                                                                                                                                                                 |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                                                                                                                 |
| ITT              | Intention-to-treat                                                                                                                                                                                               |
| IU               | International Unit                                                                                                                                                                                               |
| i.v.             | Intravenös                                                                                                                                                                                                       |
| KG               | Körpergewicht                                                                                                                                                                                                    |
| KOF              | Körperoberfläche                                                                                                                                                                                                 |
| LPFV             | Last patient first visit                                                                                                                                                                                         |
| LPI              | Last patient in                                                                                                                                                                                                  |
| MRD              | Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)                                                                                                                                                               |
| MRT              | Magnetresonanztomografie                                                                                                                                                                                         |
| NCCN             | National Comprehensive Cancer Network                                                                                                                                                                            |
| NCT              | National Clinical Trial                                                                                                                                                                                          |
| OLE              | Open-Label-Extension-Studie                                                                                                                                                                                      |
| PASS             | Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (post-authorization safety study)                                                                                                              |
| PBRER            | Periodischer Nutzen-Risiko-Bewertungsbericht (periodic benefit-risk evaluation report)                                                                                                                           |
| PCR              | Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)                                                                                                                                                            |

| <b>Abkürzung</b>          | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ph                        | Philadelphia-Chromosom                                                                                                                                                              |
| Ph+/-                     | Philadelphia-Chromosom-positiv / negativ                                                                                                                                            |
| PML                       | Progressive multifokale Leukenzephalopathie                                                                                                                                         |
| PRAC                      | Pharmacovigilance Risk Assessment Committee                                                                                                                                         |
| PSUR                      | Periodisch aktualisierter Sicherheitsbericht (periodic safety update report)                                                                                                        |
| RMP                       | Risiko-Management-Plan (risk management plan)                                                                                                                                       |
| r/r                       | Rezidiert oder refraktär                                                                                                                                                            |
| SAS                       | Sicherheits-Analyse-Set (Safety Analysis Set)                                                                                                                                       |
| scFv                      | Anti-CD19-variables Fragment (single-chain variable fragment)                                                                                                                       |
| SGB                       | Sozialgesetzbuch                                                                                                                                                                    |
| SOS                       | Sinusoidal obstructive syndrome                                                                                                                                                     |
| t                         | Translokationen                                                                                                                                                                     |
| TKI                       | Tyrosinkinase-Inhibitor                                                                                                                                                             |
| TLS                       | Tumorlyse-Syndrom                                                                                                                                                                   |
| US                        | Vereinigten Staaten (United States)                                                                                                                                                 |
| 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 |
| VOD                       | Venoocclusive disease                                                                                                                                                               |
| WHO                       | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)                                                                                                                             |
| ZfKD                      | Zentrum für Krebsregisterdaten                                                                                                                                                      |
| ZNS                       | Zentralnervensystem                                                                                                                                                                 |
| ZVT                       | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                      |

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Blinatumomab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Cluster of Differentiation-positiver (CD19+), rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben (1).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) A wird der Zusatznutzen von Blinatumomab ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-) B-Vorläufer-ALL dargestellt, der Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer Ph+ ALL wird in AWG D erläutert.

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

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

- Blinatumomab

*oder*

- Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (chimeric antigen-receptor t-cells, CAR-T)-Therapie (Tisagenlecleucel für junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren oder Brexucabtagen autoleucel ab einem Alter von 26 Jahren)

*oder*

- Inotuzumab ozogamicin

*oder*

- Individualisierte Polychemotherapie (unter Auswahl von FLAG-basierten Regimen [Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor [G-CSF] ± Anthrazyklin, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Präparaten] oder Hochdosis-Cytarabin [HiDAC]-basierten Regimen [Cytarabin ± Anthrazyklin, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Präparaten] oder Hochdosis-Methotrexat (HDMTX)-basierten Regimen [Methotrexat in Kombination mit anderen Präparaten] oder Clofarabin oder Clofarabin-basierten Regimen).

### 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-346).

Neben dem vorliegenden AWG hat der G-BA in dieser Beratung auch die ZVT für AWG D festgelegt als Population a). Das AWG der Population a) bezieht sich auf Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen. Die entsprechende ZVT für dieses AWG wird in AWG D dargestellt.

Im Beratungsgespräch wurde die ZVT für das vorliegende AWG – Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL – wie folgt vom G-BA festgelegt (4):

#### **Individualisierte Therapie unter Auswahl von:**

##### ***Kombinationstherapien:***

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

- Methotrexat in Kombination mit Dexamethason, Pegaspargase und Vincristin,
- Prednison in Kombination mit Vincristin

und

***Monotherapien:***

- Tisagenlecleucel

und

- Brexucabtagen autoleucel

Amgen widerspricht der vom G-BA bestimmten ZVT, da weder die Ausgestaltung einer individualisierten Therapie noch die Auswahl der vom G-BA benannten Einzelkomponenten der ZVT die im vorliegenden AWG bestehende klinische und therapeutische Sonderkonstellation und den im AWG aktuell gültigen Therapiestandard bzw. 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 (5) sowie der europäischen und den amerikanischen ALL-Leitlinien (6-9) – folgende ZVT festzulegen:

- Blinatumomab

oder

- CAR-T-Therapie (Tisagenlecleucel für junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren oder Brexucabtagen autoleucel ab einem Alter von 26 Jahren)

oder

- Inotuzumab ozogamicin

oder

- Individualisierte Polychemotherapie (unter Auswahl von FLAG-basierten Regimen [Fludarabin, Cytarabin, G-CSF ± Anthrazyklin, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Präparaten] oder Hochdosis-Cytarabin [HiDAC]-basierten Regimen [Cytarabin ± Anthrazyklin, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Präparaten] oder HDMTX-basierten Regimen [Methotrexat in Kombination mit anderen Präparaten] oder Clofarabin oder Clofarabin basierten Regimen)

Die Bewertung von Blinatumomab im vorliegenden AWG A der Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL 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 Zulassung von Blinatumomab im Jahr 2015 hat sich die Therapiesituation für diese Patientinnen und Patienten jedoch wesentlich verbessert. Bei Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL führt Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie zu höheren Remissionsraten. Dadurch kann mehr Erkrankten der Zugang zu einer potenziell kurativen allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT) ermöglicht werden, bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Chemotherapien (10-12). Auf Grundlage der Studie TOWER (00103311) stellte der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung im Jahr 2017 für Blinatumomab im vorliegenden AWG einen beträchtlichen Zusatznutzen fest (13). Blinatumomab wird in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien (5-9) zur Therapie der r/r B-Vorläufer-ALL empfohlen und ist seit mehreren Jahren ein etablierter Therapiestandard. Auch von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 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 (8). Zusätzlich werden Patientinnen und Patienten aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung vorrangig an spezialisierte Zentren überwiesen, in denen die Behandlung häufig auf Basis institutioneller oder adaptierter Therapieprotokolle erfolgt, welche auch Off-Label-Therapien umfasst. Zudem werden Betroffene im vorliegenden AWG häufig in klinische Studien eingeschlossen, um bestehende Behandlungsstrategien weiter zu optimieren. Dies wurde auch von der DGHO 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 Leitlinien als bevorzugte Therapieoption empfohlen (5, 6, 8, 9). Vielmehr empfehlen die Leitlinien konsistent den bevorzugten Einsatz zielgerichteter Therapien wie Blinatumomab oder Inotuzumab ozogamicin sowie – bei geeigneten Patientinnen und Patienten – CAR-T-Zelltherapien. 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 (14):

**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 Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL erkrankten Erwachsenen die Chemotherapeutika Methotrexat (15), Mercaptopurin (16), Tioguanin (17), Cytarabin (18), Cyclophosphamid (19), Vincristinsulfat (20), Vindesinsulfat (21), Doxorubicin (22), Daunorubicin (23), Amsacrin (24), Asparaginase (25), Crisantaspase (26), Pegaspargase (27), die Glukokortikoide Dexamethason (28), Prednisolon (29), Prednison (30), der Antikörper Inotuzumab ozogamicin (31) sowie das bispezifische T-cell engager Molekül (bispecific T-cell engager, BiTE®) Blinatumomab (1) und die CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel (32), Obecabtagen autoleucel (33)<sup>1</sup> und Brexucabtagen autoleucel (34) zur Verfügung.

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

---

<sup>1</sup> Obecabtagen autoleucel ist in Deutschland zugelassen, jedoch derzeit nicht auf dem Markt verfügbar (kein Inverkehrbringen)

**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):

- Brexucabtagen autoleucel (Neues AWG: Akute lymphatische rezidierte / refraktäre B-Zell-Leukämie, ab 26 Jahren); Beschluss vom 16.03.2023: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (35)
- 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 (36)
- Inotuzumab ozogamicin (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie); Beschluss vom 18.01.2018: geringer Zusatznutzen (37)
- Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie); Beschluss vom 07.12.2017: beträchtlicher Zusatznutzen (13)

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

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

Für die Therapie einer ALL 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 (5-8, 39). Dies wurde auch von der Fachgesellschaft im Rahmen der G-BA-Beratung vom 25.02.2026 bestätigt (40).

Im Folgenden werden die Behandlungsempfehlungen der DGHO (5), der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) (6), des European Leukemia Net (ELN) (7), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (8) und der American Society of Hematology (ASH) (9) beschrieben. Diese Leitlinien zählen zu den wichtigsten nationalen und internationalen evidenzbasierten Leitlinien für die Behandlung der 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 DGHO zur Therapie der Ph- r/r B-Vorläufer-ALL (5):***

In Deutschland werden Patientinnen und Patienten mit einer ALL gemäß der Standardtherapieempfehlungen der GMALL (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) behandelt. Dies wurde auch von der Fachgesellschaft im Rahmen der G-BA-Beratung vom 25.02.2026 bestätigt (40). Erst im März 2026, wurde die Leitlinie der DGHO, die die Therapieempfehlungen der GMALL widerspiegelt, aktualisiert.

Ziel der Therapie bei r/r ALL ist das Erreichen einer erneuten kompletten Remission, um – sofern möglich – eine anschließende alloHSZT durchführen zu können. Die Wahl der Salvage-Therapie richtet sich dabei maßgeblich nach klinischen Faktoren wie dem Vorliegen eines Früh- oder Spätrezidivs sowie patienten- und krankheitsspezifischen Merkmalen.

Während Patientinnen und Patienten mit Spätrezidiv gemäß DGHO-Leitlinie häufig erneut auf eine Standard-Induktionschemotherapie ansprechen, zeigen Frührezidive oder refraktäre Verläufe unter konventioneller Chemotherapie deutlich schlechtere Ergebnisse. In diesen Situationen haben Blinatumomab und Inotuzumab ozogamicin in randomisierten Studien bessere Behandlungsergebnisse gezeigt und werden daher von der DGHO-Leitlinie bei r/r ALL empfohlen. Die Auswahl zwischen den beiden Substanzen erfolgt individuell anhand der klinischen Situation. Da Blinatumomab bereits in der Erstlinientherapie als Standard eingesetzt wird, ist der potenzielle Einsatz im Rezidivsetting entsprechend eingeschränkt. Darüber hinaus stehen zur Therapie der r/r B-ALL gemäß DGHO-Leitlinie auch die beiden CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Brexucabtagen autoleucel zur Verfügung.

***Empfehlungen der ESMO zur Therapie der Ph- r/r B-Vorläufer-ALL (6):***

Bei Ph- r/r B-ALL sind gemäß ESMO-Leitlinie eine Monotherapie mit Blinatumomab oder eine Therapie mit Inotuzumab ozogamicin einer Standard-Chemotherapie überlegen. Vor Beginn der Blinatumomab-Therapie sollte eine Reduktion der Tumorlast in Betracht gezogen werden. Patientinnen und Patienten mit r/r ALL kommen für eine alloHSZT infrage, es sollte jedoch zuvor die minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) deutlich reduziert werden.

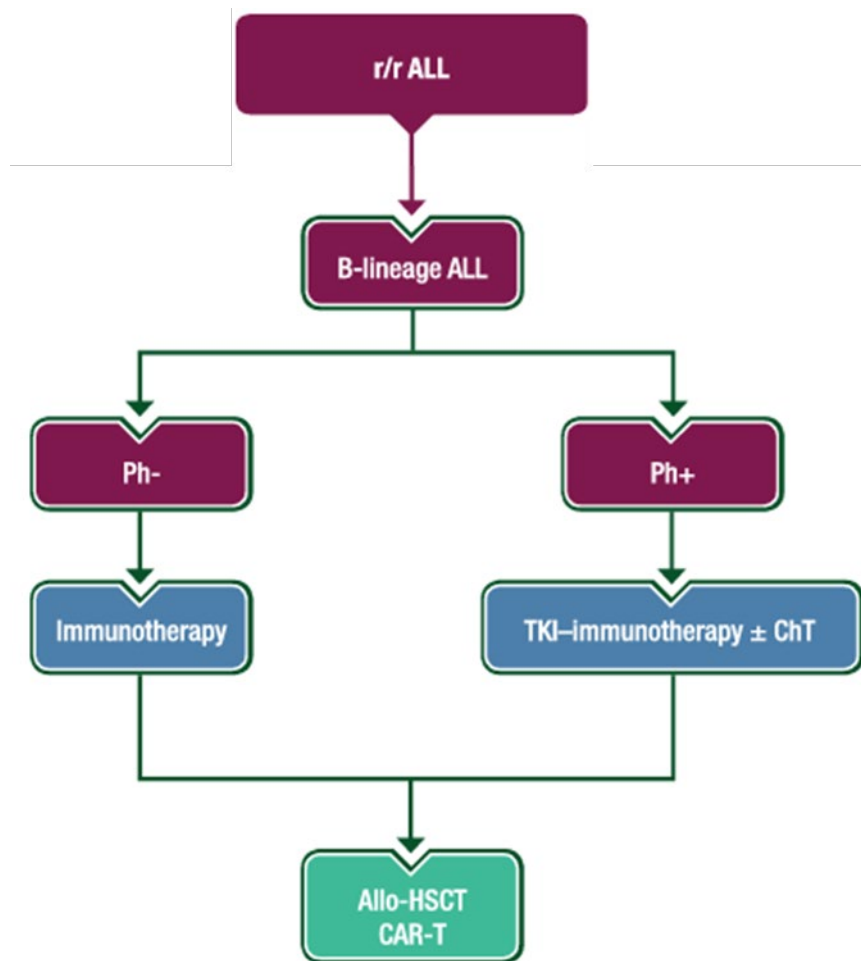


Abbildung 3-1: ESMO-Therapiealgorithmus bei der r/r B-ALL

Quelle: Modifiziert nach Hoelzer et al. (6)

**Empfehlungen des ELN zur Therapie der Ph- r/r B-Vorläufer-ALL (7):**

Die im Mai 2024 veröffentlichten Expertenempfehlungen des ELN betonen, dass die Prognose der Ph- r/r ALL unter konventioneller Salvage-Chemotherapie ungünstig ist, mit begrenzten Remissionsraten und selten dauerhaften Therapieerfolgen. Daher wird der Einsatz zielgerichteter Immuntherapien als neuer Therapiestandard hervorgehoben. Insbesondere Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin sowie CD19-gerichtete CAR-T-Zelltherapien zeigen hohe Ansprechraten und ermöglichen häufig eine MRD-Negativität. Die Auswahl und Sequenzierung dieser Therapien sollte patientenindividuell erfolgen in Abhängigkeit von Krankheitslast, Vortherapien und klinischem Zustand, wobei Blinatumomab primär bei niedriger Tumormasse und Inotuzumab ozogamicin zur raschen Tumorreduktion eingesetzt werden kann. CAR-T-Zelltherapien kommen insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung oder nach Versagen vorheriger Therapien zum Einsatz. Ziel der Behandlung ist das Erreichen einer tiefen Remission als Brücke zu einer alloHSZT, die weiterhin als potenziell kurativer Therapieansatz gilt.

**Empfehlungen des NCCN zur Therapie der Ph- r/r B-Vorläufer-ALL (8):**

Das US-amerikanische NCCN empfiehlt in seiner im April 2026 zuletzt aktualisierten Leitlinie – neben der Teilnahme an einer klinischen Studie – als zu bevorzugende Therapieregime Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin, Tisagenlecleucel (bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 26 Jahren mit refraktärer Erkrankung oder mit  $\geq 2$  Rezidiven) sowie Brexucabtagen autoleucel (das ebenfalls empfohlene Obecabtagen autoleucel ist in Deutschland nicht verfügbar).

| REGIMENS FOR RELAPSED OR REFRACTORY Ph-NEGATIVE B-ALL <sup>a,b,c,d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Preferred Regimens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinatumomab (CD19 antigen directed) (category 1)<sup>1</sup> ± multiagent therapy</li> <li>• Inotuzumab ozogamicin (CD22 antigen directed) (category 1)<sup>2</sup></li> <li>• Tisagenlecleucel (CD19 antigen directed) (patients aged &lt;26 years and with refractory disease or <math>\geq 2</math> relapses)<sup>3</sup></li> <li>• Brexucabtagene autoleucel (CD19 antigen directed)<sup>4</sup></li> <li>• Obecabtagene autoleucel (CD19 antigen directed)<sup>5</sup></li> </ul> |  |

**Abbildung 3-2: Therapie der Ph- r/r B-ALL**

Quelle: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1. 2026 (8)

Zudem werden von der NCCN-Leitlinie einige weitere Regime empfohlen, darunter ein Clofarabin-basiertes Regime, das FLAG-IDA-Regime (Fludarabin, Cytarabin, G-CSF ± Idarubicin) sowie ein Cytarabin-basiertes Regime (in Kombination mit anderen Präparaten).

| Other Recommended <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inotuzumab ozogamicin + mini-hyperCVD with or without sequential blinatumomab (hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, dexamethasone, alternating with methotrexate, cytarabine)<sup>6,7</sup></li> <li>• Augmented HyperCVD: hyperfractionated cyclophosphamide, intensified vincristine, doxorubicin, intensified dexamethasone, pegaspargase; alternating with high-dose methotrexate, cytarabine<sup>8</sup></li> <li>• Clofarabine alone<sup>9-12</sup> or in combination (eg, clofarabine, cyclophosphamide, etoposide)<sup>10,13,14</sup></li> <li>• MOpAD regimen: methotrexate, vincristine, pegaspargase, dexamethasone; with rituximab for CD20-positive disease<sup>15</sup></li> <li>• Fludarabine-based regimens <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ FLAG-IDA: fludarabine, cytarabine, G-CSF ± idarubicin<sup>16</sup></li> <li>▶ FLAM: fludarabine, cytarabine, mitoxantrone<sup>17</sup></li> </ul> </li> <li>• Cytarabine-containing regimens: eg, high-dose cytarabine, idarubicin, IT methotrexate<sup>18</sup></li> <li>• Alkylator combination regimens: eg, etoposide, ifosfamide, mitoxantrone<sup>19</sup></li> <li>• Revumenib (<i>KMT2A</i> rearranged)<sup>20</sup></li> <li>• Venetoclax-containing regimens (eg, mini-hyperCVD)<sup>21,22</sup></li> </ul> |  |

**Abbildung 3-3: Empfohlene Therapieregime zur Behandlung der Ph- r/r B-ALL**

Quelle: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1. 2026 (8)

**Empfehlungen der Leitlinie der ASH zur Therapie der Ph- r/r B-Vorläufer-ALL bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (9):**

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

**Aktueller Stand der Therapieempfehlungen:**

Übereinstimmend empfehlen alle relevanten nationalen und internationalen ALL-Leitlinien zur Therapie der Ph- r/r B-Vorläufer-ALL als zu bevorzugende Regime Blinatumomab,

Inotuzumab ozogamicin oder CAR-T-Zelltherapien (Tisagenlecleucel bzw. Brexucabtagen autoleucel).

Sofern dennoch – z. B. bei Spätrezidiv oder bei Rezidiv nach einer Immuntherapie mit Blinatumomab und Inotuzumab ozogamicin – eine Chemotherapie zum Einsatz kommen sollte, hängt die Wahl des Chemotherapieregimes von mehreren Faktoren ab, wie z. B. der Dauer der ersten Remission, dem Alter, der Vortherapie und deren Verträglichkeit sowie dem Befallsmuster (41-43). Keines der Chemotherapieschemata, die zur Behandlung der r/r B-Vorläufer-ALL bei Erwachsenen eingesetzt werden, ist den anderen eindeutig überlegen. Ziel der Therapie ist zunächst das Erreichen einer kompletten Remission (complete remission, CR), gefolgt von einer alloHSZT, sofern die Patientinnen und Patienten individuell dafür geeignet sind und ein Spender zur Verfügung steht.

Zu den möglichen Behandlungsschemata für Erwachsene mit Ph- r/r B-Vorläufer-ALL gehören verschiedene Chemotherapie-Kombinationsregime wie FLAG-IDA (Fludarabin, Cytarabin, G-CSF ± Idarubicin), HiDAC-basierte Regime oder Clofarabin-basierte Regime. Diese von der NCCN-Leitlinie optional empfohlenen Regime standen auch im Chemotherapie-Vergleichsarm der Studie TOWER zur Auswahl. Der Ausschluss des FLAG-Regimes und Clofarabin-basierter Regime als ZVT durch den G-BA mit der Begründung, Fludarabin und Clofarabin verfügten über keine Zulassung bei der ALL, ist in der vorliegenden Konstellation nicht sachgerecht. In der klinischen Praxis sowie in nationalen und internationalen Leitlinien werden etablierte Kombinationsregime auch dann berücksichtigt, wenn einzelne Komponenten indikationsübergreifend oder im Off-Label-Gebrauch eingesetzt werden, sofern hierfür eine hinreichende Evidenzbasis und breite klinische Akzeptanz bestehen. Gemäß Fachinformation ist Clofarabin zur Behandlung der ALL im Alter von 1 bis 21 Jahren zugelassen (44). Damit sind auch Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 21 Jahren umfasst, sodass ein Teil der erwachsenen Patientenpopulation abgebildet wird. Gemäß einer Auswertung von Gökbuget et al. (42) werden in Deutschland bei Ph- r/r B-Vorläufer-ALL am häufigsten die Regime FLAG-IDA sowie die GMALL-Standard-Induktion und Konsolidation I verwendet; die Regime Standard-Induktion und Konsolidation I sind detailliert im Blauen Buch beschrieben (45). Gerade das FLAG-Regime stellt ein in der Versorgung international verankertes und insbesondere in refraktären oder rezidierten Situationen relevantes Therapiekonzept dar. Eine rein formal-regulatorische Betrachtung einzelner Wirkstoffzulassungen wird daher der Versorgungsrealität und dem medizinischen Standard nicht gerecht und führt zu einer systematischen Verzerrung bei der Bestimmung der ZVT bzw. zur Schaffung einer fiktiven Versorgungssituation.

Damit kommen im Versorgungsalltag diverse Chemotherapie-Kombinationsregime, die mitunter auch Arzneimittel im Off-Label-Gebrauch enthalten, regelhaft zum Einsatz, die vom G-BA im Beratungsgespräch nicht berücksichtigt wurden. Weiterhin werden zur Behandlung Erwachsener mit Ph- r/r B-Vorläufer-ALL von der GMALL und den wichtigsten internationalen Leitlinien Blinatumomab und Inotuzumab ozogamicin im Rahmen der Rezidivtherapie empfohlen (45).

Da Inotuzumab ozogamicin als gegen CD22 gerichteter Antikörper für die Behandlung der rezidivierten oder refraktären CD22-positiven B-Vorläufer-ALL zugelassen ist, wurde dieses Arzneimittel vom G-BA nicht als ZVT festgelegt. CD22 wird jedoch in über 90 % der B-Vorläufer-ALL-Fälle exprimiert, und auch die CD19-Expression liegt bei 95 % bis 100 % (6). Nach aktuellem Wissensstand kann von einer Co-Expression der Oberflächenmoleküle CD19 und CD22 ausgegangen werden (46). Daher ist der Ausschluss von Inotuzumab ozogamicin als ZVT durch den G-BA nicht sachgerecht.

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. DGHO / Onkopedia, ESMO, ELN, 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 insbesondere 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 – zum Einsatz kommen. Demgegenüber orientiert sich die von Amgen hergeleitete ZVT konsequent an den aktuellen Leitlinienempfehlungen und dem zugelassenen AWG von Blinatumomab und spiegelt den klinischen Therapiestandard sowie die gelebte Versorgungspraxis korrekt wider.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift und der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT nach § 35a SGB V des G-BA-Beratungsgesprächs vom 25.02.2026 (geplant 12.02.2026) (Vorgangsnummer: 2025-B-346), 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](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](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-346. Datum des Gespräches: 25.02.2026. Data on file.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2026. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2026. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 13.03.2026]
6. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N et al. 2023. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Annals of oncology*. 35(1): 15-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112>
7. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S et al. 2024. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 143(19): 1903-30. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023023568>
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2026. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026. Stand: 08.04.2026. [online] URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf) [Abgerufen am: 23.04.2026]
9. O'Dwyer KM, Winestone LE, Cheung MC et al. 2026. ASH 2026 Guidelines for Management of Relapsed/Refractory Disease in Adolescents and Young Adults with ALL. *Blood Adv*. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006479>

10. Kantarjian 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>
11. Stein AS, Larson RA, Schuh AC et al. 2018. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2(13): 1522-31. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018019034>
12. Pulte ED, Vallejo J, Przepiorka D et al. 2018. FDA Supplemental Approval: Blinatumomab for Treatment of Relapsed and Refractory Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Oncologist. 23(11): 1366-71. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0179>
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). Stand: 7.12.2017. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 20.03.2026]
14. 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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4060/VerfO_2025-09-18_iK_2026-02-20.pdf) [Abgerufen am: 25.02.2026]
15. 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](https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Germany/spc-de-Methotrexat_15_Injektionsloesung_medac.pdf) [Abgerufen am: 08.02.2026]
16. Holsten Pharma GmbH 2024. Fachinformation Mercaptopurin 50 mg Holsten. Stand der Information: November 2024. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Abgerufen am: 08.04.2026]
17. 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]
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/ub1bnhjl/ara-cell\\_40\\_mg-100\\_mg\\_injektion\\_202007\\_vero-ff20210510.pdf](https://www.stada.de/media/ub1bnhjl/ara-cell_40_mg-100_mg_injektion_202007_vero-ff20210510.pdf) [Abgerufen am: 08.04.2026]
19. Baxter Deutschland GmbH 2024. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). Stand: April 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/000728/endoxan> [Abgerufen am: 08.04.2026]
20. 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]

21. Stadapharm GmbH 2020. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin). Stand: November 2020. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/eldisine.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
22. 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](https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Germany/spc-de-Adrimedac.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
23. 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]
24. Eurocept International BV 2018. Fachinformation Amsidyl (Amsacrin). Stand: August 2018. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/000119/amsidyl> [Abgerufen am: 08.04.2026]
25. 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](https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Germany/spc-de-Spectrila.pdf) [Abgerufen am: 08.04.2026]
26. 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]
27. 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]
28. 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](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Dexamethason-GALEN-2-mg-ml-Loesung-zum-Einnehmen_1333495/fachinformation) [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](https://www.stada.de/media/hmndbuob/prednisolon-stada_202209_veroff_20221004.pdf) [Abgerufen am: 08.04.2026]
30. 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]
31. Pfizer Pharma GmbH 2023. Fachinformation Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Inotuzumab ozogamicin). Stand: Dezember 2023. URL: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-16045.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
32. Novartis Pharma GmbH 2025. Fachinformation Kymriah®  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022124> [Abgerufen am: 08.04.2026]
33. Autolus GmbH 2025. Anhang I des EPAR. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Aucatzyl (Obecabtagen autoleucel). Stand: August 2025. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/aucatzyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/aucatzyl-epar-product-information_de.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
34. Kite Pharma EU B.V. 2025. Fachinformation Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel). Stand: November 2025. URL: <https://www.gileadpro.de/>

- /media/project/gileadpro/germany/product-catalog/tecartus/fachinformation/fachinformation\_tecartus\_infusionsdispersion\_gilead.pdf [Abgerufen am: 08.04.2026]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Brexucabtagen-Autoleucel (neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren). Stand: 16.03.2023. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5907/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Brexucabtagen-Autoleucel\\_D-875\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5907/2023-03-16_AM-RL-XII_Brexucabtagen-Autoleucel_D-875_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
36. 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](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]
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin. Stand: 18.01.2018. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3192/2018-01-18\\_AM-RL-XII\\_Inotuzumab-Ozogamicin\\_D-297\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3192/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) in Kraft getreten am 1. April 2006 geändert am 16. Oktober 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 29.12.2025 B2) am 29. Dezember 2025 in Kraft getreten am 30. Dezember 2025. Stand: 30.12.2025. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4023/KHMe-RL\\_2025-10-16\\_iK-2025-12-30.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4023/KHMe-RL_2025-10-16_iK-2025-12-30.pdf) [Abgerufen am: 10.03.2026]
39. 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>
40. 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-346. Blinatumomab. Stand: Februar 2026. Data on file.
41. Fielding AK, Richards SM, Chopra R et al. 2007. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood. 109(3): 944-50. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-05-018192>
42. Gökbuget N, Stanze D, Beck J et al. 2012. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and

- performance of stem cell transplantation. *Blood*. 120(10): 2032-41.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-12-399287>
43. 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>
44. 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]
45. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J, (Hrsg.) 2023. Das Blaue Buch. Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie. 8. Auflage. ISBN 978-3-662-67748-3. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-67749-0>
46. Lamble A, Bohling SD, Davis KL et al. 2025. Harmonization on defining B-cell recovery post CD19-CAR T-cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia: An international consensus statement. *HemaSphere*. 9(11): e70247.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hem3.70247>

## **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 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                                                                                                   |
| ZNS                                                                 | Neurologische Störungen | Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Krämpfe, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühl, Beeinträchtigung des Sehvermögens |
| Quellen: (1-4)                                                      |                         |                                                                                                                                |

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

### **Diagnostik und Klassifikation der ALL**

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

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

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

### **Prognosefaktoren der ALL**

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

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

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

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

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

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

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

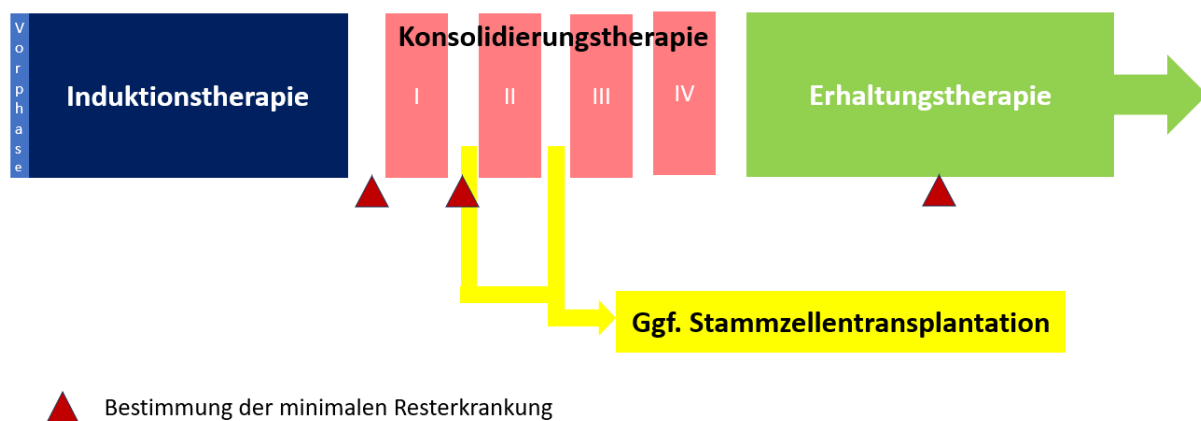
Die Verlaufsprognose der rezidierten oder refraktären (r/r) ALL ist unabhängig vom Alter schlecht. Eine rezidierte ALL liegt vor, wenn eine Wiedererkrankung nach erreichter CR auftritt. Die Symptome sind in der Regel mit dem klinischen Bild bei Erstdiagnose vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten sind schnell polysymptomatisch und benötigen aufgrund ihres

lebensbedrohlichen Zustands umgehend eine Therapie (vgl. Tabelle 3-1). Rezidive treten meist innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung auf (1, 11).

### Therapie der ALL

Die Behandlung der neu diagnostizierten ALL erfolgt altersunabhängig mittels intensiver Chemotherapie mit verschiedenen Zytostatikakombinationen, ggf. ergänzt durch Immuntherapien und eine alloHSZT. 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 3-4). 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).



▲ Bestimmung der minimalen Resterkrankung

Abbildung 3-4: Ablauf der ALL-Therapie

Quelle: Eigene Darstellung nach DGHO 2026 (1)

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

Bei allen Patientinnen und Patienten sollte vor Beginn der Induktionstherapie eine Vorphase-Therapie zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms (TLS) erfolgen. Häufig verwendete Arzneimittel sind Dexamethason und Cyclophosphamid. Standardarzneimittel für die eigentliche Induktionstherapie sind in Deutschland Vincristin und Dexamethason in Kombination mit einem Anthrazyklin-Derivat (meist Daunorubicin / Doxorubicin). Zusätzlich wird in der Induktionstherapie Asparaginase eingesetzt. In einer zweiten Phase der Induktion

erfolgt die Zugabe weiterer Arzneimittel (z. B. Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid, 6-Mercaptopurin, intrathekales Methotrexat). Die Induktionstherapie erstreckt sich über einen Zeitraum von ca. 2 Monaten (1, 8). Die kumulative CR-Rate nach der Induktionstherapie beträgt bei Erwachsenen, abhängig vom Alter, etwa 80 % bis 90 % (8). Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten führt die Induktionstherapie in fast 95 % der Fälle zu einer CR (22, 23).

Die folgende, mehrere Monate dauernde Konsolidierungstherapie hat das Ziel, durch den Einsatz weiterer Zytostatikakombinationen und einer zielgerichteten Immuntherapie mit Blinatumomab die verbliebenen Leukämiezellen bzw. eine MRD zu eliminieren und eine molekulare Remission zu erreichen. Eine MRD ist in etwa 20 % bis 30 % der Fälle mit B-Vorläufer-ALL trotz Erreichens einer CR noch vorhanden (17, 24, 25). Ein wichtiger Bestandteil dieser Therapiephase ist auch die präventive Behandlung des ZNS mittels intrathekaler Chemotherapie, ggf. ergänzt durch eine Schädelbestrahlung. Dies soll verhindern, dass sich Leukämiezellen im Gehirn oder Rückenmark ansiedeln oder weiter ausbreiten. Während der zyklischen Konsolidierungstherapie kommen wechselnde Substanzen zum Einsatz, insbesondere 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. Eine alloHSZT wird meist bei Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 55 bis 60 Jahren durchgeführt (26). Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wird die Indikation zur alloHSZT zurückhaltend gestellt, sie kommt in der Regel nur bei einem erhöhten Rezidivrisiko sowie nachgewiesenem molekularem Therapieversagen zum Einsatz (10).

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

Bei Patientinnen und Patienten mit Standardrisiko und nicht mehr nachweisbarer MRD wird über mehrere Monate eine Konsolidierungstherapie, bestehend aus weiteren Chemotherapieblöcken, alternierend mit einer zielgerichteten Immuntherapie mit Blinatumomab, durchgeführt. Im Anschluss an diese Therapiephase erfolgt bis zu einer Gesamttherapiedauer von ca. 2,5 Jahren eine Erhaltungstherapie, die sich meist aus nur 2 Arzneimitteln zusammensetzt: Methotrexat, das einmal wöchentlich intravenös (i.v.) 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 <sup>a</sup>                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason oder Prednison</li> <li>• Vincristin</li> <li>• Anthrazyklin-Derivat (Daunorubicin / Doxorubicin)</li> <li>• (Pegylierte) Asparaginase</li> <li>• Cyclophosphamid</li> <li>• Cytarabin</li> <li>• 6-Mercaptopurin</li> <li>• Methotrexat</li> <li>• Etoposid</li> <li>• Thioguanin</li> </ul>                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochdosis-Methotrexat</li> <li>• Hochdosis-Cytarabin</li> <li>• (Pegylierte) Asparaginase</li> <li>• Ggf. Reinduktion</li> <li>• Ggf. alloHSZT</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexat</li> <li>• 6-Mercaptopurin</li> <li>• Vincristin / Prednison</li> </ul> |
| <b>Zielgerichtete Therapien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinatumomab</li> <li>• CAR-T-Zelltherapien (für r/r B-ALL)</li> <li>• Inotuzumab ozogamicin (für r/r B-Vorläufer-ALL bei Erwachsenen)</li> <li>• Rituximab (für CD20+ Erkrankung)</li> <li>• Tyrosinkinase-Inhibitoren (für Ph+ ALL)</li> </ul>                                                                       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                              |
| <b>ZNS-Prophylaxe (intrathekale Therapie)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methotrexat</li> <li>• Cytarabin</li> <li>• Steroide</li> <li>• Ggf. Ganzhirnbestrahlung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                              |
| <p>Grundsätzlich kommt nur eine Auswahl der genannten Substanzen in festgelegter Abfolge zum Einsatz.</p> <p>a: Für Patientinnen und Patienten, die keine alloHSZT erhalten haben bzw. keine Verlaufsbeobachtung des MRD-Niveaus durchgeführt wurde. Die Erhaltungstherapie wird bis zu einer Gesamttherapiedauer von ca. 2,5 Jahren durchgeführt.</p> <p>Quellen: (1, 9-11, 13), adaptiert</p> |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                              |

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

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).

Für die rezidierte Erkrankung ist in der Regel eine Immuntherapie mit Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin oder mit CAR-T-Zellen – neben einer erneuten chemotherapeutischen Behandlung (so genannte Salvage-Therapie) – der Therapiestandard, gefolgt von einer alloHSZT (1, 30). Zu den gängigen chemotherapeutischen Behandlungsschemata zur Behandlung Erwachsener mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL gehören verschiedene Kombinationen oder Variationen von multitherapeutischen Schemata mit FLAG und Idarubicin

(IDA), HiDAC-basierte Regime oder Methotrexat in Kombination mit Asparaginase (32). Weiterhin werden zur Behandlung Erwachsener mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL von der GMALL Blinatumomab und Inotuzumab ozogamicin im Rahmen der Rezidivtherapie empfohlen (32). Bei Patientinnen und Patienten mit einer Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL sollte zusätzlich ein TKI eingesetzt werden (1, 32).

Bei Frührezidiven und refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL bringen Chemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse als die Immuntherapien mit Blinatumomab oder Inotuzumab ozogamicin. Patientinnen und Patienten mit Spätrezidiv sprechen hingegen häufig gut auf eine erneute Standard-Induktionstherapie an (1).

### 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 (33, 34). Während viele Krebsarten vor allem ältere Menschen betreffen, beträgt das mediane Erkrankungsalter bei der ALL nur 20 Jahre (35). 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 % (36).

Kommt es jedoch zu einem Rezidiv, verschlechtert sich die Prognose dramatisch: Das mediane Überleben unter Chemotherapie beträgt dann nur wenige Monate, nur etwa jeder fünfte Patient bzw. Patientin überlebt langfristig (33, 34). Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtert sich die Prognose nochmals signifikant (37). Die 1-Jahres-Überlebensraten erwachsener Patientinnen und Patienten betragen unter Chemotherapie im ersten, zweiten und dritten oder weiteren Rezidiv nur 26 %, 18 % und 15 %, die 3-Jahres-Überlebensraten liegen bei 11 %, 6 % und 4 % (33). Die aufgrund von ALL verlorenen Lebensjahre werden bei Erwachsenen in Deutschland auf durchschnittlich 26 Jahre geschätzt. Somit übersteigen die aufgrund der ALL verlorenen Lebensjahre bei Weitem jene anderer, häufigerer maligner Erkrankungen (38). Zudem ist die Lebensqualität häufig stark eingeschränkt.

Für Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL stehen derzeit folgende Therapieoptionen zur Verfügung (1, 11, 13, 30):

- Salvage-Therapie (Chemotherapie) und palliative Therapiekonzepte
- Teilnahme an klinischen Studien
- alloHSZT
- Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin
- CAR-T-Zelltherapie (z. B. Tisagenlecleucel, Brexucabtagen autoleucel)
- Therapie mit Blinatumomab

Ziel der Rezidivtherapie ist zunächst das Erreichen einer CR, gefolgt von einer alloHSZT, sofern die Patientinnen und Patienten individuell dafür geeignet sind und ein Spender zur Verfügung steht (1). Die Auswahl der Therapie wird u. a. durch die Vortherapie, das Alter, die Dauer der ersten Remission und Risikofaktoren beeinflusst. Bei Frührezidiven und refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL werden unter Chemotherapie signifikant schlechtere Ergebnisse erreicht als mit den heutigen Immuntherapien mit Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin oder CAR-T-Zellen. Patientinnen und Patienten mit Spätrezidiv sprechen häufig gut auf eine erneute Standard-Induktionstherapie an (1).

Unter den Salvage-Chemotherapieregimen für die r/r ALL treten häufig schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, die mit einer Mortalitätsrate von bis zu 27 % einhergehen können. Häufigste Todesursache ist dabei eine Infektion (39). Schwere Nebenwirkungen verlängern zudem häufig die Hospitalisierungszeit (40, 41) und beeinträchtigen die Lebensqualität und das Wohlbefinden der stationär betreuten Patientinnen und Patienten (42).

Zu den heutigen Therapieoptionen für r/r ALL gehört eine Immuntherapie mit dem CD22-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab ozogamicin. In einer randomisierten Phase-III-Studie, die Inotuzumab ozogamicin im Vergleich zu Hochdosis-Cytarabin-basierten Chemotherapien untersuchte, konnten signifikante Vorteile mit Inotuzumab ozogamicin im Hinblick auf die Remissionsrate und das Überleben gezeigt werden. Des Weiteren konnten deutlich mehr Patientinnen und Patienten eine nachfolgende alloHSZT erhalten (43). Eine Therapie mit Inotuzumab ozogamicin birgt jedoch das Risiko einer venösen okklusiven Lebererkrankung (venoocclusive disease, VOD bzw. sinusoidal obstructive syndrome, SOS), eine vaskulär bedingte Hepatopathie, die durch eine toxische Schädigung der Leber entsteht und in manchen Fällen tödlich sein kann (44).

Vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung der r/r ALL konnten außerdem durch den Einsatz von CAR-T-Zellen erzielt werden. Für junge Erwachsene bis einschließlich 25 Jahren ist Tisagenlecleucel zugelassen. In einer globalen Studie führte diese Therapie bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit r/r B-ALL zu einer dauerhaften Remission mit langfristiger Persistenz (45). Brexucabtagen autoleucel ist für erwachsene

Patientinnen und Patienten ab 26 Jahren mit r/r B-ALL zugelassen. Diese Therapie erzielte hohe Raten einer MRD-Negativität (46). Aufgrund der zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen darf eine Therapie mit CAR-T-Zellen ausschließlich in hoch spezialisierten Zentren durchgeführt werden, damit ein adäquates Management der Nebenwirkungen gewährleistet ist (1). Der G-BA hat umfangreiche Anforderungen an die Qualität der Anwendung von CAR-T-Zellen festgelegt, mit dem Ziel der Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen Versorgung sowie der Sicherstellung einer sachgerechten Anwendung im Interesse der Patientensicherheit (47).

Da nicht alle Patientinnen und Patienten für alle Therapieoptionen infrage kommen (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen der Therapien), ist es wichtig, verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung zu haben. Eine Immuntherapie mit Blinatumomab ist daher eine weitere Therapieoption, die in den letzten Jahren bei Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL äußerst vielversprechende Ansprech- und Heilungsraten zeigte. Die Nebenwirkungen der Therapie sind bekannt und gut in den Griff zu bekommen.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Blinatumomab**

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 (48-50). Besonders effektiv sind zielgerichtete immuntherapeutische Ansätze wie Blinatumomab, bei dem körpereigene T-Zellen gegen die ALL-Zellen aktiviert werden (51).

Die Einführung der Immuntherapie mit Blinatumomab war ein erheblicher Fortschritt für Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen, von Säuglingen 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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, 11, 13, 26, 29, 30, 52-55). Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist unabhängig von Krankheitsstatus, Behandlungsphase, Chemotherapieregime, Ph-Status und MRD- Status (1, 9, 11, 13, 26, 29, 30, 53), 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, 9-11, 13, 26, 29, 30).

Im Vergleich zu den klassischen Chemotherapeutika ist eine Immuntherapie mit Blinatumomab, die in der Regel ambulant durchgeführt werden kann, deutlich besser verträglich (56). Spezifische, in der Regel reversible unerwünschte Wirkungen von meist kurzer Dauer unter Blinatumomab sind insbesondere ein Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome [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 einer 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 beim Auftreten von unerwünschten Wirkungen frühzeitig unterbrochen werden, sodass diese Nebenwirkungen in der Regel auch ohne zusätzliche Behandlung rasch abklingen (57, 58) und eine Fortsetzung der Behandlung wieder möglich wird. Das überzeugende Sicherheitsprofil von Blinatumomab ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten von entscheidender Bedeutung.

Angesichts heterogener Vortherapien, des individuellen Allgemeinzustands und substanzspezifischer Toxizitäten ist in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium ein breites Spektrum wirksamer Behandlungsoptionen erforderlich. Blinatumomab erweiterte dieses Spektrum und deckt den therapeutischen Bedarf für Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL, die vor Zulassung von Blinatumomab in 2015 schwer zu behandeln waren und nur eine geringe Chance auf eine CR und damit eine potenzielle Heilung hatten. Mit Blinatumomab können diese Patientinnen und Patienten häufiger als bisher eine CR erreichen und dadurch die Chance auf eine Überlebensverlängerung oder sogar Heilung erhalten (59).

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der*

*Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

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

Aufgrund hoher Mortalitätsraten und eines rapiden Krankheitsverlaufs bei Erwachsenen mit einer Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL entspricht die Prävalenz der Inzidenz. Dies wird durch eine retrospektive Kohortenstudie bestätigt, welche bei Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL eine mediane Gesamtüberlebensdauer von 3,3 Monaten zeigt, d. h. die Mehrzahl der jährlich neuerkrankten Patientinnen und Patienten erreichte mit den bisher verfügbaren Therapien keine Langzeitremission und damit auch nicht das nächste Lebensjahr (60).

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 (61-68) und wurde entsprechend dem vorliegenden AWG aktualisiert und angepasst.

#### **Anzahl der Patientinnen und Patienten im AWG zwischen 2020 und 2024 gemäß GMALL-Register**

Die GMALL führt zahlreiche Studien zur Optimierung der ALL-Behandlung durch. Die dadurch gewonnenen Daten stellen die weltweit größte Datensammlung zur Therapie der ALL im Erwachsenenalter dar. In Deutschland nimmt die Mehrzahl der hämatologisch-onkologischen Kliniken aktiv an der GMALL-Studiengruppe teil (69). Auf gesonderte Anfrage konnten so Erwachsene mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in Deutschland für die Jahre 2020 bis 2024 ermittelt werden, die ein Therapieversagen oder ein hämatologisches Rezidiv aufwiesen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Anzahl Erwachsene mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL mit molekularem Therapieversagen bzw. Rezidiv (2020 bis 2024)

| Jahr                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Alter                   | Erwachsene mit Ph-B-Vorläufer-ALL | Erwachsene mit Ph-B-Vorläufer-ALL und molekularem Therapieversagen <sup>a</sup> | Erwachsene mit Ph-B-Vorläufer-ALL und hämatologischem Rezidiv <sup>b</sup> | Gesamtanzahl Erwachsene mit Ph-B-Vorläufer-ALL und Therapieversagen bzw. hämatologischem Rezidiv |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2020                                                                                                                                                                                                                                                                                           | < 55 Jahre              | 104                               | 18                                                                              | 20                                                                         | 38                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | > 55 Jahre              | 88                                | 20                                                                              | 15                                                                         | 35                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>gesamt</b>           | <b>192</b>                        | <b>38</b>                                                                       | <b>35</b>                                                                  | <b>73</b>                                                                                        |
| 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                           | < 55 Jahre              | 104                               | 26                                                                              | 15                                                                         | 41                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | > 55 Jahre              | 83                                | 11                                                                              | 14                                                                         | 25                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>gesamt</b>           | <b>187</b>                        | <b>37</b>                                                                       | <b>29</b>                                                                  | <b>66</b>                                                                                        |
| 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                           | < 55 Jahre              | 112                               | 10                                                                              | 24                                                                         | 34                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | > 55 Jahre              | 89                                | 7                                                                               | 9                                                                          | 16                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>gesamt</b>           | <b>201</b>                        | <b>17</b>                                                                       | <b>33</b>                                                                  | <b>50</b>                                                                                        |
| 2023                                                                                                                                                                                                                                                                                           | < 55 Jahre              | 125                               | 23                                                                              | 11                                                                         | 34                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | > 55 Jahre              | 78                                | 13                                                                              | 12                                                                         | 25                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>gesamt</b>           | <b>203</b>                        | <b>36</b>                                                                       | <b>23</b>                                                                  | <b>59</b>                                                                                        |
| 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                           | < 55 Jahre              | 114                               | 19                                                                              | 11                                                                         | 30                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | > 55 Jahre              | 98                                | 13                                                                              | 15                                                                         | 28                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>gesamt</b>           | <b>212</b>                        | <b>32</b>                                                                       | <b>26</b>                                                                  | <b>58</b>                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Gesamt 2020-2024</b> | <b>995</b>                        | <b>160</b>                                                                      | <b>146</b>                                                                 | <b>306</b>                                                                                       |
| a: Das (nicht-)Ansprechen auf die Therapie wurde bei Patientinnen und Patienten < 55 Jahre nach 16 Wochen und bei Patientinnen und Patienten > 55 Jahre nach 17 Wochen evaluiert.<br>b: Enthält Patientinnen und Patienten mit pro-B-ALL und prä-B-ALL / common ALL (Ph-)<br>Quellen: (69, 70) |                         |                                   |                                                                                 |                                                                            |                                                                                                  |

Innerhalb der letzten 5 Jahre wurden insgesamt 306 Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversagen bzw. einem Rezidiv einer Ph- B-Vorläufer-ALL registriert. Damit liegt die Anzahl der für eine Behandlung mit Blinatumomab infrage kommenden Patientinnen und Patienten bei durchschnittlich 61 pro Jahr (Tabelle 3-4).

Insgesamt werden auf Basis der Daten des GMALL für die untere Inzidenzgrenze 50 (Jahr 2022) und für die obere Inzidenzgrenze 73 (Jahr 2020) Patientinnen und Patienten angenommen (69).

### Literaturgestützte Herleitung der Inzidenz

Um die Robustheit der Daten zu stützen, erfolgt zur Eingrenzung der Zielpopulation im vorliegenden AWG zudem die Herleitung der Inzidenz der erwachsenen Patientengruppe mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL unter Verwendung von inzidenten Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und weiterer Daten der Leitlinien der DGHO, der ESMO, des NCCN sowie mittels Daten aus Literatur, die mit einer orientierenden Freihandrecherche ermittelt wurden (1, 11, 13, 71-76).

Die Bestimmung der Zielpopulation umfasst die folgenden 4 Schritte:

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

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

Den Ausgangspunkt der nachfolgenden Herleitung der Populationsgröße für die erwachsenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG bilden die Angaben des ZfKD, welches jährlich die Inzidenz und Prävalenz von Krebserkrankungen in Deutschland berichtet. Auf gesonderte Anfrage beim ZfKD wurden für die ALL (ICD-10 Code C91.0) die Inzidenz-Daten der letzten 5 zur Verfügung stehenden Jahre (2017 bis 2021) für Erkrankte der Altersklasse von mindestens 18 Jahren bereitgestellt (71) (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der neuerkrankten erwachsenen ALL-Patientinnen und -Patienten ab 18 Jahren in Deutschland von 2017 bis 2021 nach Geschlecht

|              | 2017     |          | 2018     |          | 2019     |          | 2020     |          | 2021     |          |
|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|              | Weiblich | Männlich | Weiblich | Männlich | Weiblich | Männlich | Weiblich | Männlich | Weiblich | Männlich |
| ≥ 18 Jahre   | 244      | 342      | 253      | 353      | 237      | 339      | 236      | 311      | 225      | 304      |
| Summe        | 586      |          | 606      |          | 576      |          | 547      |          | 529      |          |
| Quelle: (71) |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |

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

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

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

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

Eine weitere Spezifizierung innerhalb der B-Vorläufer-ALL erfolgt anhand des Ph-Status. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL tritt dieses Chromosom bzw. das korrespondierende Fusionstranskript *BCR::ABL1* mit einer Häufigkeit von 25 % bis 50 % auf (1, 11). Darauf basierend ist davon auszugehen, dass zwischen 50 % und 75 % der Erwachsenen mit B-Vorläufer-ALL eine Ph- Erkrankung aufweisen. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 185 bis 318 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL in Deutschland.

Das CD19-Molekül wird auf B-Lymphozyten vom pro-B- bis zum reifen B-Lymphozytenstadium und auf B-Zell-Malignomen wie der ALL exprimiert (77). Somit weisen fast alle erwachsenen B-ALL-Patientinnen und -Patienten (95 % bis 100 %) eine starke CD19-Expression auf (13, 72). Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 176 bis 318 Erwachsenen mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in Deutschland.

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

Die Datenlage zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ist relativ eingeschränkt und daher mit Unsicherheiten verbunden. In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der Anteil der r/r Patientinnen und Patienten an der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL mit 30 % bis 51 % (78), 29 % bis 46 % (79) bzw. ca. 43 % bis 50 % (eigene Berechnung aus (80)) angegeben. Das IQWiG sah dies jeweils in der Größenordnung als weitestgehend plausibel an (81-83).

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

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

Gemäß der Ergebnisse der GMALL-Studie 08/201, die Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ALL im Alter von 18 bis 55 Jahren einschloss, sprachen 1 % der Patientinnen und Patienten mit Ph- B-Vorläufer-ALL nicht auf die Therapie an (73). Deutlich höhere Anteilswerte finden sich bei Patientinnen und Patienten mit Ph- B-Vorläufer-ALL > 55 Jahre in der Studie GMALL02, in die ausschließlich ältere Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden: 75 % der Patientinnen und Patienten hatten nach der Induktionstherapie eine CR und 13 % verstarben, somit waren 12 % refraktär (76). Nachfolgend wird von einer Spanne von 1 %

bis 12 % refraktärer Patientinnen und Patienten ausgegangen. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 2 bis 38 Erwachsenen mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL.

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

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

In der oben genannten GMALL-Studie 08/201 bzw. der Studie GMALL02 erreichten 75 % der älteren Patientinnen und Patienten (76) bzw. 94 % der Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren mit Ph- B-Vorläufer-ALL eine CR (73). Ausgehend von einer Spanne von 75 % bis 94 % an Patientinnen und Patienten, die eine CR erreichen, ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 132 bis 299 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL, die eine CR erreichen.

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

In einer retrospektiven Studie schlossen Hofer et al. insgesamt 80 Patientinnen und Patienten ein, die zwischen 2009 und 2019 an der Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie des Universitätsspitals Zürich neu mit einer Ph- B-Vorläufer-ALL diagnostiziert wurden (74). Bei 5 der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zeigte sich kein Ansprechen auf die Ersttherapie und sie erlitten ein Rezidiv oder waren refraktär, es lag also keine erstmalige CR vor. Unter Abzug dieser Patientinnen und Patienten lag die Anzahl derjenigen mit einer CR somit bei 75. Von diesen 75 Patientinnen und Patienten erhielten 25 eine alloHSZT, was einem Anteil von 33,3 % entspricht. Im Umkehrschluss wurden 66,7 % der Patientinnen und Patienten mit erreichter CR im weiteren Verlauf alternativ behandelt (74).

In der international durchgeführten Studie UKALLXII/ECOG E2993 erhielten von 1.752 Patientinnen und Patienten, die sich in erster CR befanden, 711 Patientinnen und Patienten eine alloHSZT (75). Dies entspricht einem Anteil von 40,6 %. Dieser Anteil könnte überschätzt sein, da er sich in dieser Publikation nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit Ph- B-Vorläufer-ALL bezieht. Im Umkehrschluss erhielten 59,4 % der Patientinnen und Patienten keine alloHSZT, eine Unterschätzung dieses Anteils ist jedoch nicht auszuschließen. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 44 bis 117 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL, die eine alloHSZT erhalten. Im Umkehrschluss ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 78 bis 191 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL, die keine alloHSZT, sondern eine andere Therapie, z. B. eine autoHSZT oder eine Chemotherapie erhalten.

In der Studie UKALLXII/ECOG E2993 wiesen 13,2 % der Patientinnen und Patienten, die eine alloHSZT erhalten hatten, ein Frührezidiv und 1,3 % ein Spätrezidiv auf (75), somit wird

insgesamt von einer Rezidivrate von 14,5 % ausgegangen. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 6 bis 18 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL, die eine alloHSZT erhalten und rezidivieren.

Von den Patientinnen und Patienten in der Studie UKALLXII/ECOG E2993, die keine alloHSZT, sondern entweder eine autoHSZT oder eine Chemotherapie erhielten, rezidierten von 1.041 Patientinnen und Patienten insgesamt 654 Patientinnen und Patienten (75). Dies entspricht einem Anteilswert von 62,8 %. Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 49 bis 125 Erwachsenen mit Ph- B-Vorläufer-ALL.

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

Somit ergeben sich schätzungsweise jährlich 57 bis 181 Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL in der Zielpopulation (vgl. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz der Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL bei Erwachsenen

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Inzidenz      |              | % -Anteile                |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Untere Grenze | Obere Grenze | Minimum                   | Maximum                   |
| <b>Erster Schritt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |              |                           |                           |
| ALL, Datenjahre 2017 bis 2021, $\geq 18$ Jahre <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 529           | 606          | -                         | -                         |
| <b>Zweiter Schritt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |               |              |                           |                           |
| B-Vorläufer-ALL, $\geq 18$ Jahre <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 370           | 424          | 70,0 %                    | 70,0 %                    |
| <b>Dritter Schritt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |               |              |                           |                           |
| Ph- B-Vorläufer-ALL, $\geq 18$ Jahre <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 185           | 318          | 50,0 %                    | 75,0 %                    |
| Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, $\geq 18$ Jahre <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 176           | 318          | 95,0 %                    | 100,0 %                   |
| <b>Vierter Schritt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |               |              |                           |                           |
| <b>Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL<sup>e</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>57</b>     | <b>181</b>   | <b>32,4 %<sup>f</sup></b> | <b>56,9 %<sup>f</sup></b> |
| a: ZfKD, 2024 (71), S. 1 (vgl. Tabelle 3-5)<br>b: NCCN, 2026 (11), S. MS-5<br>c: DGHO, 2026 (1), S. 20 ; NCCN, 2026 (11), S. MS-6, Table 1<br>d: Hoelzer et al., 2024 (13), S. 16; Raponi et al., 2011 (72), S. 1.100<br>e: Gökbüget et al., 2021 (73), Table 1; Gökbüget et al., 2022 (76), Table 1 ; Hofer et al., 2022 (74), Fig 1b, S. 1.099; Ganzel et al., 2020 (75), S. 37 ; Table 1, S. 40<br>f: Die Bestimmung des Anteils an Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL an allen Erwachsenen mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurde der Anteil an refraktären Erwachsenen berechnet. Refraktärität bedeutet, dass kein Ansprechen auf die Therapie erfolgt ist. Der Anteil an rezidierten Erwachsenen ergibt sich aus dem Anteil derer, die nach erfolgter CR ein Rezidiv während oder nach einer alloHSZT, autoHSZT oder einer Chemotherapie aufweisen. Durch die Summierung der Anzahl der refraktären und rezidierten Erwachsenen ergibt sich ein Anteil von 32,4 % bis 56,9 % Erwachsenen mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, die refraktär sind oder ein Rezidiv erleiden.<br>Quelle: (70) |               |              |                           |                           |

## Fazit

Zwischen 2020 und 2024 waren in Deutschland insgesamt 306 Erwachsene mit einem Therapieversagen bzw. einem Rezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im GMALL-Register erfasst. Da eine Teilnahme an dem Register nicht verpflichtend ist, ist eine Unterschätzung der Inzidenz durch alleinige Herleitung durch die GMALL möglich. Die komplementäre Literaturrecherche zur Inzidenz der Zielpopulation ergab eine Spanne von 57 bis 181 jährlich betroffenen Patientinnen und Patienten im AWG und unterstützt die Daten der GMALL.

Aufgrund der Unsicherheiten in der Bestimmung der Zielpopulation in dieser seltenen Erkrankung werden beide Vorgehensweisen berücksichtigt. Es ist davon auszugehen, dass jährlich **50 bis 181** Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL der Zielpopulation entsprechen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel)                                                                                                                                                                     | Anzahl der Patienten<br>in der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der<br>Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten<br>in der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der<br>Unsicherheit) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blinatumomab                                                                                                                                                                                                                  | 50 bis 181                                                                              | 45 bis 162 <sup>a</sup>                                                                     |
| Die verwendeten Quellen sowie die zugehörigen Seitenzahlen sind in Tabelle 3-6 aufgeführt.<br>a: 89,4 % Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt (84), S. 1; BMG (85), S. 76).<br>Quelle: (70) |                                                                                         |                                                                                             |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 (85) und 83.497.147 Einwohnern in Deutschland zum 30.09.2025 (84) resultiert ein Anteil von 89,4 % GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung. Auf dieser Berechnungsgrundlage sind in Deutschland jährlich ca. **45 bis 162** Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL innerhalb des GKV-Systems betroffen (vgl. Tabelle 3-7).

Tabelle 3-8: Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden AWG

| Wirkstoff<br>(Vorgangsnummer)                                                                                       | AWG gemäß G-BA-Beschluss                                                                                                                                                                                                                                                                   | GKV-<br>Patientinnen und<br>Patienten in der<br>Zielpopulation<br>gemäß G-BA<br>Beschluss | Einordnungs-<br>fähigkeit<br>innerhalb des<br>vorliegenden<br>AWG [ja/nein] |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Blinatumomab<br>(2025-03-01-D-1179)<br>(86)                                                                         | „BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie“                                                                  | 160 bis 270                                                                               | nein <sup>a</sup>                                                           |
| Tisagenlecleucel<br>(2023-09-01-D-976)<br>(87)                                                                      | „Kymriah wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).“ | ca. 40 bis 90                                                                             | nein <sup>b</sup>                                                           |
| Brexucabtagen-<br>autoleucel / Autologe<br>Anti-CD19-<br>transduzierte CD3+<br>Zellen<br>(2022-10-01-D-875)<br>(88) | „Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“                                                                                                  | ca. 81 bis 200                                                                            | ja                                                                          |

| <b>Wirkstoff<br/>(Vorgangsnummer)</b>      | <b>AWG gemäß G-BA-Beschluss</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>GKV-<br/>Patientinnen und<br/>Patienten in der<br/>Zielpopulation<br/>gemäß G-BA<br/>Beschluss</b> | <b>Einordnungs-<br/>fähigkeit<br/>innerhalb des<br/>vorliegenden<br/>AWG [ja/nein]</b> |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Blinatumomab<br>(2021-02-01-D-610)<br>(89) | „BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.“ | ca. 5 bis 10                                                                                          | nein <sup>a</sup>                                                                      |
| Ponatinib<br>(2020-06-01-D-554)<br>(90)    | „Iclusig wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.“                                                                  | ca. 25 bis 195                                                                                        | nein <sup>a</sup>                                                                      |
| Blinatumomab<br>(2019-02-15-D-429)<br>(91) | „BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %.“                                                                                                                                                            | ca. 40 bis 110                                                                                        | nein <sup>a</sup>                                                                      |
| Blinatumomab<br>(2017-06-15-D-289)<br>(92) | „BLINCYTO wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“                                                                                                                                                                                                                                       | ca. 60 bis 170                                                                                        | ja                                                                                     |

| Wirkstoff<br>(Vorgangsnummer)                                                                                                                                                          | AWG gemäß G-BA-Beschluss                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | GKV-<br>Patientinnen und<br>Patienten in der<br>Zielpopulation<br>gemäß G-BA<br>Beschluss | Einordnungs-<br>fähigkeit<br>innerhalb des<br>vorliegenden<br>AWG [ja/nein] |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Inotuzumab<br>ozogamicin<br>(2017-07-15-D-297)<br>(93)                                                                                                                                 | „BESPONSA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph +) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.“ | ca. 120 bis 200                                                                           | ja                                                                          |
| a: Die Patientengruppe liegt außerhalb des vorliegenden AWG.<br>b: Der Großteil der Population liegt außerhalb 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 3-8 zusammengefasst. Es wurden 3 frühere Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V im vorliegenden AWG mit den Vorgangsnummern 2017-07-15-D-297 (93), 2017-06-15-D-289 (92) und 2022-10-01-D-875 (88) identifiziert. In den Verfahren 2017-07-15-D-297 bzw. 2022-10-01-D-875 handelt es sich um die Nutzenbewertungen zu Inotuzumab ozogamicin bzw. zu Brexucabtagen autoleucel. Die in beiden Verfahren ermittelte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL ist etwas höher als im vorliegenden Dossier. Dies liegt daran, dass in diesen Verfahren auch Patientinnen und Patienten mit Ph+ r/r B-Vorläufer-ALL einberechnet wurden. Bei der Nutzenbewertung 2017-06-15-D-289 handelt es sich um das Blinatumomab-Verfahren zur gleichen Population aus dem Jahr 2017.

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

Die Änderung der Inzidenz der ALL gegenüber dem Vorjahr im zeitlichen Verlauf der Jahre 2017 bis 2021 ist in Tabelle 3-9 dargestellt. Bei den erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren belaufen sich die Veränderungen gegenüber dem jeweiligen Vorjahr auf -5 bis +3 Prozentpunkte.

Tabelle 3-9: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von ALL

|                                                      | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| <b>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL</b> |      |      |      |      |      |
| Patientinnen und Patienten $\geq 18$ Jahre           | 586  | 606  | 576  | 547  | 529  |
| Veränderung zum Vorjahr                              | -    | +3 % | -5 % | -5 % | -3 % |
| Quellen: Tabelle 3-5 (70, 71)                        |      |      |      |      |      |

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

Die Daten der Versicherten in der GKV sind im Vergleich zu den Vorjahren konstant und es lässt sich keine richtungsweisende Tendenz ableiten (94-98). Zudem gibt es keine Hinweise, die auf eine Veränderung der Versichertenzahlen in der GKV in den nächsten Jahren hindeuten.

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

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe<br>mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen | Ausmaß des<br>Zusatznutzens | Anzahl der<br>Patienten in<br>der GKV |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Blinatumomab                                                 | Erwachsene mit Ph- CD19+<br>r/r B-Vorläufer-ALL                                  | beträchtlich                | 45 bis 162                            |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

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

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

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

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

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

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

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

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

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.*

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2026. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2026. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 13.03.2026]
2. National Cancer Institute (NCI) 2024. Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. Stand: 28.03.2024. [online] URL: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq> [Abgerufen am: 14.04.2026]
3. American Cancer Society (ACS) 2025. Signs and Symptoms of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Stand: 13.08.2025. [online] URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8671.00.pdf> [Abgerufen am: 13.02.2026]
4. Bassan R, Gatta G, Tondini C et al. 2004. Adult acute lymphoblastic leukaemia. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 50(3): 223-61. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.11.003>
5. American Cancer Society (ACS) 2025. What Is Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)? Stand: 13.08.2025. [online] URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8669.00.pdf> [Abgerufen am: 13.02.2026]
6. Adamietz IA, Bremer M, Hoelzer D et al. 2009. Leukämien des Erwachsenen. Der Onkologe. 15(3): 311-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-008-1498-7>
7. Hemmati PG 2018. Chronische Leukämien. CME. 10/2018: 9-22.
8. Gökbüget 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](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](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-014l_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2026. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026. Stand: 08.04.2026. [online] URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf) [Abgerufen am: 23.04.2026]
12. Eigendorff E, Hochhaus A 2015. Akute Leukämien des Erwachsenen. Der Pathologe. 36(5): 503-19. <http://dx.doi.org/10.1007/s00292-015-0087-y>
13. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N et al. 2023. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. Annals of oncology. 35(1): 15-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112>

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

- Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige. Stand: Februar 2023.  
URL: [https://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/pdf/literatur/2023-04-20-all\\_broschuere\\_v4.pdf](https://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/pdf/literatur/2023-04-20-all_broschuere_v4.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
28. Jabbour EJ, Kantarjian HM, Gökbuget N et al. 2024. Frontline Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treatment and the emerging role of blinatumomab. *Blood Cancer Journal*. 14(1): 203. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-024-01179-4>
  29. DuVall AS, McNeer J, Cheung MC et al. 2026. ASH 2026 Guidelines for Frontline Management of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. *Blood Advances*. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006469>
  30. O'Dwyer KM, Winestone LE, Cheung MC et al. 2026. ASH 2026 Guidelines for Management of Relapsed/Refractory Disease in Adolescents and Young Adults with ALL. *Blood Adv*. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006479>
  31. Kubaney HR, Montgomery KE, Guidry L et al. 2025. Blinatumomab Administration in Pediatric B-Lineage ALL: Expert Recommendations From the Children's Oncology Group. *Clin J Oncol Nurs*. 29(4): 303-12. <http://dx.doi.org/10.1188/25.Cjon.303-312>
  32. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J, (Hrsg.) 2023. Das Blaue Buch. Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie. 8. Auflage. ISBN 978-3-662-67748-3. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-67749-0>
  33. 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>
  34. Wermann WK, Gökbuget N 2018. Therapiestrategien bei Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie. *Im Focus Onkologie* 21 (3), S. 38–48.
  35. 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>
  36. 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>
  37. Martino M, Alati C, Canale FA et al. 2021. A Review of Clinical Outcomes of CAR T-Cell Therapies for B-Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 22(4): 2150. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22042150>
  38. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM et al. 2015. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control*. 26(11): 1627-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-015-0657-6>
  39. Hummel H, Topp M, Chang E et al. 2016. Adverse Events in Adults with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Literature Review of Recent Clinical Trials. *Journal of Leukemia*. 04:208. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6917.1000208>
  40. Piccaluge P, Giebel S 2011. Supportive Care. in: Gökbuget N. (Hrsg.). Recommendations of the European Working Group for Adult ALL, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 54–63. 2011
  41. Kreuzer K, Stuhlmann R, Lebioda A et al. 2015. Hospitalisations Among Adult Patients with Ph-Negative B-Precursor Relapsed or Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukaemia (All) Receiving Chemotherapy in Germany: A Retrospective Chart Review. *Value in Health* 18 (7), S. A443.

42. Sung L, Yanofsky R, Klaassen RJ et al. 2011. Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer*. 128(5): 1213-20. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25433>
43. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al. 2016. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 375(8): 740-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509277>
44. Pfizer Pharma GmbH 2023. Fachinformation Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Inotuzumab ozogamicin). Stand: Dezember 2023. URL: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-16045.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
45. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. 2018. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 378(5): 439-48. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>
46. Roloff GW, Aldoss I, Kopmar NE et al. 2025. Outcomes After Brexucabtagene Autoleucel Administered as a Standard Therapy for Adults With Relapsed/Refractory B-Cell ALL. *J Clin Oncol*. 43(5): 558-66. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.24.00321>
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026. Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien. Stand: 01.01.2026. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1080/ATMP-QS-RL\\_Anlage%20I\\_2026-02-19\\_iK-2026-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1080/ATMP-QS-RL_Anlage%20I_2026-02-19_iK-2026-01-01.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
48. 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>
49. 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>
50. 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>
51. 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>
52. 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>
53. 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>
54. 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>
55. 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>

56. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ et al. 2024. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 391(4): 320-33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2312948>
57. 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]
58. 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>
59. Stein A, Topp MS, Goekbuget N et al. 2014. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Following Anti-CD19 BiTE® Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood.* 124(21): 965. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.965.965>
60. Amgen Inc 2014. Studienbericht Studie MT103-310: An Analysis of Historical Data on Hematological Remission Rates and Survival among Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Observational Research Study Report: 20120310 NCT02003612. Data on file.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Blinatumomab (Akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Ablauf Befristung). Stand: 12.09.2017. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15\\_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Blinatumomab-D-289.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-289.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
62. 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](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]
63. 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](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]
64. 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](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]
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Blinatumomab (ALL mit Hochrisiko-Erstrezidiv: Kinder  $\geq 1$  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](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]

66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Blinatumomab (rezidierte / refraktäre ALL, Kinder  $\geq 1$  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](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]
67. 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](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]
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Blinatumomab (ALL mit Hochrisiko-Erstrezidiv: Kinder  $\geq 1$  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](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]
69. Gökbüget N 2025. GMALL-Patientenregister - Jahresbericht 2023-2024. Data on file.
70. Amgen GmbH 2026. Berechnung der Größe der Zielpopulation von Blinatumomab (BLINCYTO®) zur Behandlung von Erwachsenen mit r/r B-Vorläufer ALL. Data on file.
71. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2024. ALL - Anzahl der Neuerkrankungen von 2017 bis 2021. Data on file.
72. 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>
73. Gökbüget N, Stelljes M, Viardot A et al. 2021. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). *Blood*. 138(Supplement 1. ): 362. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-146306>
74. Hofer KD, Schanz U, Schwotzer R et al. 2022. Real-world outcomes in elderly ALL patients with and without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center evaluation over 10 years. *Ann Hematol*. 101(5): 1097-106. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-022-04793-z>
75. Ganzel C, Wang XV, Rowe JM et al. 2020. At three years, patients with acute lymphoblastic leukaemia are still at risk for relapse. Results of the international MRC UKALLXII/ECOG E2993 trial. *Br J Haematol*. 191(1): 37-43. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16616>
76. Gökbüget N, Viardot A, Steffen B et al. 2022. Outcome of 841 Older Patients ( $>55$  yrs) with Newly Diagnosed Ph/BCR-ABL Negative ALL Prospectively Treated According to Pediatric-Based, Age-Adapted GMALL Protocols. *Blood*. 140(Supplement 1): 121-3. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-158934>
77. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget 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>
78. Amgen GmbH 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Blinatumomab (BLINCYTO®). Modul 3 A. Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter

- lymphatischer Leukämie (ALL). Stand: 12.06.2017. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1968/2017-06-12\\_Modul3A\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1968/2017-06-12_Modul3A_Blinatumomab.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
79. Pfizer Pharma GmbH 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Inotuzumab Ozogamicin (BESPONS<sup>®</sup>). Modul 3A. Als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph +) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen. Stand: 12.07.2017. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1996/2017-07-12\\_Modul3A\\_Inotuzumab%20Ozogamicin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1996/2017-07-12_Modul3A_Inotuzumab%20Ozogamicin.pdf) [Abgerufen am: 29.01.2026]
80. Gilead Sciences GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus<sup>®</sup>). Modul 3 A. Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 30.09.2022. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6124/2022\\_09\\_30\\_Modul3A\\_Brexu\\_Cel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6124/2022_09_30_Modul3A_Brexu_Cel.pdf) [Abgerufen am: 11.02.2026]
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 539. Blinatumomab (Akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Ablauf Befristung). Stand: 12.09.2017. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15\\_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Blinatumomab-D-289.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-289.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 549. Inotuzumab Ozogamicin (rezidierte oder refraktäre CD22-positive B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Stand: 11.10.2017. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1998/2017-07-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Inotuzumab-Ozogamicin\\_D-297.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1998/2017-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. IQWiG-Berichte – Nr. 1477. Brexucabtagen-Autoleucel (akute lymphatische r/r B-Zell-Leukämie, ab 26 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 22.12.2022. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6127/2022-10-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Brexucabtagen\\_D-875.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6127/2022-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Brexucabtagen_D-875.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
84. 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]
85. 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]
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Blinatumomab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert). Stand: 21.08.2025. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7404/2025-08-21\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-1179.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7404/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1179.pdf) [Abgerufen am: 20.03.2026]
  87. 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](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]
  88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Brexucabtagen-Autoleucel (neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren). Stand: 16.03.2023. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5907/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Brexucabtagen-Autoleucel\\_D-875\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5907/2023-03-16_AM-RL-XII_Brexucabtagen-Autoleucel_D-875_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
  89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refraktär, Ph+ CD19+). Stand: 15.07.2021. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4925/2021-07-15\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-610\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4925/2021-07-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-610_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
  90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische Leukämie). Stand: 20.11.2020. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4549/2020-11-20\\_AM-RL-XII\\_Ponatinib\\_D-554\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4549/2020-11-20_AM-RL-XII_Ponatinib_D-554_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
  91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten). Stand: 15.08.2019. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3921/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-429\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3921/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
  92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). Stand:

- 7.12.2017. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 20.03.2026]
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin. Stand: 18.01.2018. [online] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3192/2018-01-18\\_AM-RL-XII\\_Inotuzumab-Ozogamicin\\_D-297\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3192/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
94. 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](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf) [Abgerufen am: 14.03.2026]
95. 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](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf) [Abgerufen am: 14.03.2026]
96. 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](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf) [Abgerufen am: 14.03.2026]
97. 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](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf) [Abgerufen am: 14.03.2026]
98. 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](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 3-17 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 3-11 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                     | Behandlungsmodus                                   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                            |                                                                                     |                                                    |                                                                  |                                                                 |                                                              |
| Blinatumomab                                                                           | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL                                        | In Zyklen <sup>a, b</sup>                          | 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                                                                           | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>c</sup>                           | In Zyklen <sup>a, b</sup>                          | 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                                               |
| Antikörper-Wirkstoff-Konjugat                                                          |                                                                                     |                                                    |                                                                  |                                                                 |                                                              |
| Inotuzumab ozogamicin                                                                  | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL mit nachfolgender HSZT <sup>d, e</sup> | In Zyklen                                          | 2 Zyklen                                                         | 3 Tage pro Zyklus                                               | 6 Tage                                                       |
|                                                                                        |                                                                                     |                                                    | 1 optionaler Zyklus                                              | 3 Tage pro Zyklus                                               | 3 Tage                                                       |
|                                                                                        | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ohne nachfolgende HSZT <sup>f</sup>    | In Zyklen                                          | 3 Zyklen                                                         | 3 Tage pro Zyklus                                               | 9 Tage                                                       |
|                                                                                        |                                                                                     |                                                    | 1 bis 3 optionale Zyklen                                         | 3 Tage pro Zyklus                                               | 3 bis 9 Tage                                                 |
| CAR-T-Zelltherapien                                                                    |                                                                                     |                                                    |                                                                  |                                                                 |                                                              |
| Tisagenlecleucel                                                                       | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>g</sup>                           | patienten-spezifische Einmal-infusion <sup>h</sup> | einmalig                                                         | 1 Tag                                                           | 1 Tag                                                        |
| Brexucabtagen autoleucel                                                               | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>i</sup>                           | patienten-spezifische Einmal-infusion <sup>j</sup> | einmalig                                                         | 1 Tag                                                           | 1 Tag                                                        |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe           | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Chemotherapie<br>(individualisierte Polychemotherapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Auswahl von)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                           |                  |                                                                  |                                                                 |                                                              |
| FLAG-IDA (Erwachsene ≤ 60 Jahre)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                           |                  |                                                                  |                                                                 |                                                              |
| Filgrastim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>k</sup> | In Zyklen        | 2 bis 5 Zyklen                                                   | 14 Tage                                                         | 28 bis 70 Tage                                               |
| Idarubicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                           | In Zyklen        | 2 bis 5 Zyklen                                                   | 2 Tage                                                          | 4 bis 10 Tage                                                |
| Fludarabin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                           | In Zyklen        | 2 bis 5 Zyklen                                                   | 5 Tage                                                          | 10 bis 25 Tage                                               |
| Cytarabin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           | In Zyklen        | 2 bis 5 Zyklen                                                   | 5 Tage                                                          | 10 bis 25 Tage                                               |
| FLAG-IDA (Erwachsene > 60 Jahre)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                           |                  |                                                                  |                                                                 |                                                              |
| Filgrastim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>l</sup> | In Zyklen        | 2 bis 5 Zyklen                                                   | 14 Tage                                                         | 28 bis 70 Tage                                               |
| Idarubicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                           | In Zyklen        | 2 bis 5 Zyklen                                                   | 2 Tage                                                          | 4 bis 10 Tage                                                |
| Fludarabin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                           | In Zyklen        | 2 bis 5 Zyklen                                                   | 5 Tage                                                          | 10 bis 25 Tage                                               |
| Cytarabin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           | In Zyklen        | 2 bis 5 Zyklen                                                   | 5 Tage                                                          | 10 bis 25 Tage                                               |
| <p>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.</p> <p>a: Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt (1).</p> <p>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).</p> <p>c: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.</p> <p>d: Für Patienten, die eine CR / CRi erreichen und / oder die sich von etwaiger Toxizität erholen, kann die Zyklusdauer auf bis zu 28 Tage verlängert werden (entsprechend eines 7-tägigen behandlungsfreien Intervalls ab Tag 21) (2).</p> <p>e: Für Patienten mit bevorstehender alloHSZT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patientinnen und Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (2).</p> <p>f: Für Patienten ohne bevorstehende alloHSZT können maximal 6 Zyklen gegeben werden (2).</p> <p>g: 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 (3).</p> <p>h: 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 der Patientin / des Patienten. Bei Patienten mit einem KG bis zu 50 kg: Die Dosis liegt in einem Bereich von 0,2 bis 5 x 10<sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg KG. Bei Patienten mit einem KG über 50 kg: Die Dosis liegt in einem Bereich von 0,1 bis 2,5 x 10<sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom KG).</p> <p>i: Erwachsene Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (4).</p> |                                                           |                  |                                                                  |                                                                 |                                                              |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <p>j: Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in einem Infusionsbeutel enthält. Die Zieldosis beträgt <math>1 \times 10^6</math> CAR-positiv, lebensfähige T-Zellen pro kg KG mit maximal <math>1 \times 10^8</math> CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber (4).</p> <p>k: Erwachsene <math>\leq 60</math> Jahre</p> <p>l: Erwachsene <math>&gt; 60</math> Jahre</p> |                                                 |                  |                                                                  |                                                                 |                                                              |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Blinatumomab***

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 basieren auf der aktuellen Fachinformation (1).

Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Zell-Vorläufer-ALL können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen Blinatumomab erhalten. Patientinnen und Patienten, die eine CR / komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial haematologic recovery, CRh) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (1). Ein Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion (mittels Infusionspumpe) mit kontinuierlicher Flussrate, gefolgt von einem behandlungsfreien Intervall von 14 Tagen. Für den Behandlungsmodus ergibt sich demnach eine Spanne von 2 bis 5 Zyklen für die Therapie mit Blinatumomab. Dies entspricht 28 bis 84 Behandlungstagen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Blinatumomab***

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

### ***Antikörper-Wirkstoff-Konjugat***

#### ***Inotuzumab ozogamicin***

Die Angaben zur Therapie mit Inotuzumab ozogamicin wurden der Fachinformation entnommen. Inotuzumab ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate, ADC) und besteht aus einem rekombinanten humanisierten, gegen CD22 gerichteten monoklonalen Immunglobulin G4 (IgG4)-kappa-Antikörper (mit rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt), der kovalent an N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid gebunden ist (2). Ein Behandlungszyklus besteht aus 4 Wochen. Der erste Zyklus dauert grundsätzlich 3 Wochen, kann allerdings auf 4 Wochen verlängert werden, falls die Patientin oder der Patient eine CR bzw. CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (complete remission with incomplete hematological recovery, CRi) erreicht hat und / oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen. Die Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin erfolgt in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1, 8 und 15 über eine i.v. Infusion und kann überwiegend ambulant erfolgen (2).

Die Anzahl der Behandlungszyklen von Inotuzumab ozogamicin ist abhängig davon, ob die Patientin oder der Patient eine HSZT nach Erreichen aller klinischen Voraussetzungen erhält. Für Erkrankte mit bevorstehender HSZT werden insgesamt 2 Zyklen empfohlen. Es erfolgen 3 Behandlungen jeweils an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus. Optional kann für Patientinnen und Patienten, die nach den ersten beiden Zyklen keine CR oder eine CRi erreichen, ein weiterer Zyklus mit 3 Behandlungen erwogen werden. Es ergeben sich somit für Patientinnen und Patienten mit geplanter HSZT zwischen 6 und maximal 9 Behandlungstage pro Jahr (2). Für Erkrankten, die keine anschließende HSZT erhalten, können 3 bis maximal 6 Zyklen gegeben werden. Damit ergeben sich pro Jahr zwischen 9 und 18 Behandlungstage mit Inotuzumab ozogamicin. Sollte nach 3 Behandlungszyklen keine CR oder CRi erreicht werden können, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

#### ***CAR-T-Zelltherapien***

Bei den CAR-T-Zelltherapien werden mittels einer Leukapherese entnommene patienteneigene T-Zellen ex vivo gentechnisch verändert und anschließend der Patientin oder dem Patienten einmalig per Infusion reinfundiert. 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 (5).

#### ***Tisagenlecleucel***

Tisagenlecleucel wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter bis einschließlich 25 Jahren. Tisagenlecleucel ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche ex vivo transduziert wurden, indem ein lentiviraler Vektor verwendet wurde, der einen CAR exprimiert. Die Behandlung mit Tisagenlecleucel besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n) (3). Es ergibt sich somit eine Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

*Brexucabtagen autoleucel*

Brexucabtagen autoleucel ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche ex vivo transduziert wurden, indem ein retroviraler Vektor mit Expression eines CAR verwendet wurde, der ein murines einzelkettiges Anti-CD19-variables Fragment (single-chain variable fragment, scFv) verknüpft mit einer kostimulatorischen Domäne von CD28 und einer Signaldomäne von CD3-zeta umfasst. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit r/r B-Vorläufer-ALL besteht die Behandlung aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in einem Infusionsbeutel enthält. Es ergibt sich somit eine Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

***Chemotherapie (individualisierte Polychemotherapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Auswahl von)****FLAG-IDA*

Derzeit umfassen die häufigsten Behandlungsschemata bei Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL verschiedene individualisierte Kombinationen oder Variationen von Polychemotherapieschemata, darunter beispielsweise Fludarabin, Cytarabin, Filgrastim (G-CSF) und Idarubicin (FLAG-IDA). In der für das vorliegende AWG relevanten Studie TOWER konnten 2 bis 5 Zyklen FLAG-IDA-Chemotherapie gegeben werden (2 Zyklen Induktionstherapie und ggf. weitere 3 Zyklen Konsolidierungstherapie) (6). Fludarabin und Cytarabin wurden an Tag 1 bis 5 (5 Behandlungstage) jedes Zyklus gegeben und Idarubicin an Tag 1 und 3 (2 Behandlungstage) jedes Zyklus (6). Eine Behandlung mit Filgrastim zur Vermeidung von Neutropenien bei konventioneller zytotoxischer Chemotherapie wie dem FLAG-IDA-Regime erfolgt mit einer Dauer von 14 Behandlungstagen je Zyklus, die nach Fachinformation für die Normalisierung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im Blut notwendig sein kann (7). Wie viele Behandlungstage im Minimum bzw. in der Regel für die Normalisierung notwendig sind, geht aus den Angaben der Fachinformation zu Filgrastim nicht hervor, weswegen die Anzahl an Behandlungstagen für Filgrastim überschätzt sein können (7). Bei minimal 2 Zyklen und maximal 5 Zyklen beträgt die Behandlungsdauer für Fludarabin und Cytarabin zwischen 10 und 25 Behandlungstage, für Idarubicin zwischen 4 und 10 Behandlungstage und für Filgrastim zwischen 28 und 70 Behandlungstage.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)                                                                                            | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)<br><br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                            |                                                            |                                                              |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                       |
| Blinatumomab                                                                           | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL               | 56 Tage (2 Zyklen) <sup>a, b</sup>                           | <u>Tag 1 bis 7 von Zyklus 1:</u><br>9 µg/Tag (insgesamt 3 DSF) <sup>c</sup><br><u>ab Tag 8:</u><br>28 µg/Tag (1 DSF/Tag) <sup>c</sup> | <i>Zyklus 1:</i> 24 DSF<br><i>ab Zyklus 2:</i><br>pro Zyklus 28 DSF<br><i>Jahresverbrauch:</i><br>52 DSF                                                                                                              |
|                                                                                        |                                                            | 28 bis 84 Tage (1 bis 3 optionale Zyklen) <sup>a, b</sup>    | 28 µg/Tag (1 DSF/Tag) <sup>c</sup>                                                                                                    | 28 DSF bis 84 DSF (optional)                                                                                                                                                                                          |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                         |                                                            |                                                              |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                       |
| BiTE® Molekül                                                                          |                                                            |                                                              |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                       |
| Blinatumomab                                                                           | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>d</sup>  | 56 Tage (2 Zyklen) <sup>a, b</sup>                           | <u>Tag 1 bis 7 von Zyklus 1:</u><br>9 µg/Tag (insgesamt 3 DSF) <sup>c</sup><br><u>ab Tag 8:</u><br>28 µg/Tag (1 DSF/Tag) <sup>c</sup> | <i>Zyklus 1:</i> 24 DSF<br><i>ab Zyklus 2:</i><br>pro Zyklus 28 DSF<br><i>Jahresverbrauch:</i><br>52 DSF                                                                                                              |
|                                                                                        |                                                            | 28 bis 84 Tage (1 bis 3 optionale Zyklen) <sup>a, b</sup>    | 28 µg/Tag (1 DSF/Tag)                                                                                                                 | 28 DSF bis 84 DSF (optional)                                                                                                                                                                                          |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe          | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Antikörper-Wirkstoff-Konjugat</i>                                                   |                                                                     |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                   |
| Inotuzumab ozogamicin                                                                  | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL mit nachfolgender HSZT | 6 Tage (2 Zyklen) <sup>e</sup>                               | <u>Zyklus 1<sup>f</sup></u><br>1,8 mg/m <sup>2</sup> in 3 Gaben <sup>g</sup> :<br>Tag 1: 0,8 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 8: 0,5 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 15: 0,5 mg/m <sup>2</sup><br><br><u>Zyklus 2<sup>f</sup></u><br>1,5 bis 1,8 mg/m <sup>2</sup> in 3 Gaben <sup>g</sup> :<br>Tag 1: 0,5 bis 0,8 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 8: 0,5 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 15: 0,5 mg/m <sup>2</sup>   | 7 bis 8 DSF                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                        |                                                                     | ggf. 3 Tage (ggf. 1 weiterer Zyklus) <sup>e</sup>            | <u>Zyklus 3<sup>f</sup></u><br>1,8 mg/m <sup>2</sup> in 3 Gaben <sup>g</sup> :<br>Tag 1: 0,8 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 8: 0,5 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 15: 0,5 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                          | 4 DSF                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                        | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ohne nachfolgende HSZT | 9 Tage (3 Zyklen) <sup>h</sup>                               | <u>Zyklus 1<sup>f</sup></u><br>1,8 mg/m <sup>2</sup> in 3 Gaben <sup>g</sup> :<br>Tag 1: 0,8 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 8: 0,5 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 15: 0,5 mg/m <sup>2</sup><br><br><u>Zyklus 2 bis 3<sup>f</sup></u><br>1,5-1,8 mg/m <sup>2</sup> in 3 Gaben <sup>g</sup> :<br>Tag 1: 0,5 bis 0,8 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 8: 0,5 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 15: 0,5 mg/m <sup>2</sup> | 10 bis 12 DSF                                                                                                                                                                                                     |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                   | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)                                                                                                                                            | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          |                                                            | 3 bis 9 Tage (ggf. weitere 1 bis 3 Zyklen) <sup>h</sup>      | <u>Zyklus 4 bis 6<sup>f</sup></u><br>1,5 mg/m <sup>2</sup> in 3 Gaben <sup>g</sup> :<br>Tag 1: 0,5 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 8: 0,5 mg/m <sup>2</sup><br>Tag 15: 0,5 mg/m <sup>2</sup> | 3 bis 9 DSF                                                                                                                                                                                                       |
| <i>CAR-T-Zelltherapien</i>                                                                                               |                                                            |                                                              |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                   |
| Tisagenlecleucel                                                                                                         | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>i</sup>  | 1 Tag                                                        | 1 patientenspezifische Infusion                                                                                                                                                       | 1 patientenspezifische Infusion                                                                                                                                                                                   |
| Brexucabtagen autoleucel                                                                                                 | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>j</sup>  | 1 Tag                                                        | 1 patientenspezifische Infusion                                                                                                                                                       | 1 patientenspezifische Infusion                                                                                                                                                                                   |
| <i>Chemotherapie<br/>(individualisierte Polychemotherapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Auswahl von)</i> |                                                            |                                                              |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>FLAG-IDA (Erwachsene ≤ 60 Jahre)</i>                                                                                  |                                                            |                                                              |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                   |
| Filgrastim                                                                                                               | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>k</sup>  | 28 bis 70 Tage (2 bis 5 Zyklen)                              | 5 µg/kg/Tag; entspricht 388,5 µg bzw. 1 Fertigspritze à 300 µg und 1 Fertigspritze à 120 µg pro Tag                                                                                   | 28 bis 70 Fertigspritzen à 300 µg und 28 bis 70 Fertigspritzen à 120 µg                                                                                                                                           |
| Idarubicin                                                                                                               |                                                            | 4 bis 10 Tage (2 bis 5 Zyklen)                               | 10 mg/m <sup>2</sup> pro Tag; entspricht 19,1 mg bzw. 1 DSF à 20 mg pro Tag                                                                                                           | 4 bis 10 DSF à 20 mg                                                                                                                                                                                              |
| Fludarabin                                                                                                               |                                                            | 10 bis 25 Tage (2 bis 5 Zyklen)                              | 30 mg/m <sup>2</sup> pro Tag; entspricht 57,3 mg bzw. 2 DSF à 50 mg pro Tag                                                                                                           | 20 bis 50 DSF à 50 mg                                                                                                                                                                                             |
| Cytarabin                                                                                                                |                                                            | 10 bis 25 Tage (2 bis 5 Zyklen)                              | 2 g/m <sup>2</sup> pro Tag; entspricht 3.820 mg bzw. 2 DSF à 2.000 mg pro Tag                                                                                                         | 20 bis 50 DSF à 2.000 mg                                                                                                                                                                                          |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)                                                          | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)<br><br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FLAG-IDA (Erwachsene > 60 Jahre)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                            |                                                              |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                       |
| Filgrastim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>1</sup>  | 28 bis 70 Tage<br>(2 bis 5 Zyklen)                           | 5 µg/kg/Tag; entspricht 388,5 µg bzw. 1 Fertigspritze à 300 µg und 1 Fertigspritze à 120 µg pro Tag | 28 bis 70 Fertigspritzen à 300 µg und 28 bis 70 Fertigspritzen à 120 µg                                                                                                                                               |
| Idarubicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                            | 4 bis 10 Tage<br>(2 bis 5 Zyklen)                            | 5 mg/m² pro Tag; entspricht 9,55 mg bzw. 1 DSF à 10 mg pro Tag                                      | 4 bis 10 DSF à 10 mg                                                                                                                                                                                                  |
| Fludarabin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                            | 10 bis 5 Tage<br>(2 bis 5 Zyklen)                            | 20 mg/m² pro Tag; entspricht 38,2 mg bzw. 1 DSF à 50 mg pro Tag                                     | 10 bis 25 DSF à 50 mg                                                                                                                                                                                                 |
| Cytarabin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                            | 10 bis 25 Tage<br>(2 bis 5 Zyklen)                           | 1 g/m²; entspricht 1.910 mg bzw. 1 DSF à 2.000 mg pro Tag                                           | 10 bis 25 DSF à 2.000 mg                                                                                                                                                                                              |
| <p>a: Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt (1).</p> <p>b: Patienten, die eine CR nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (1).</p> <p>c: Für Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL mit einem KG ab 45 kg beträgt die tägliche Dosis 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 einer DSF pro Tag). Somit ergibt sich ein minimaler Verbrauch von insgesamt 24 DSF für den ersten Zyklus und 28 DSF für jeden nachfolgenden Zyklus (8).</p> <p>d: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.</p> <p>e: Für Patienten mit bevorstehender HSZT wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine CR oder CRi einschließlich negativer MRD erreicht haben (2).</p> <p>f: Für den ersten Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis für alle Patienten 1,8 mg/m² pro Zyklus, angewendet in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²). Der erste Zyklus dauert 3 Wochen, kann aber auf 4 Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht hat und / oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen. Für die darauffolgenden Zyklen beträgt die empfohlene Gesamtdosis für Patienten, die eine CR / CRi erreicht haben, 1,5 mg/m² pro Zyklus, angewendet in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²) bzw. 1,8 mg/m² pro Zyklus, angewendet in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²) für Patienten, die bisher keine CR / CRi erreicht haben. Die Dauer nachfolgender Zyklen beträgt 4 Wochen (2).</p> <p>g: Die KOF wurde nach der Formel von Du Bois berechnet (9) und beträgt für einen durchschnittlichen Erwachsenen 1,91 m². Als Berechnungsgrundlage diente das durchschnittliche Gewicht und die durchschnittliche Größe eines Erwachsenen entsprechend Mikrozensus 2021 (10).</p> <p>h: Für Patienten ohne bevorstehende HSZT können maximal 6 Zyklen gegeben werden. Alle Patienten, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR oder CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen (2).</p> |                                                            |                                                              |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                       |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| i: 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 (3)<br>j: Erwachsene Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (4).<br>k: Erwachsene ≤ 60 Jahre<br>l: Erwachsene > 60 Jahre |                                                            |                                                              |                                            |                                                                                                                                                                                                                   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 Patientin bzw. Patient pro Jahr ermittelt. Die entsprechenden Angaben in Tabelle 3-12 basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Blinatumomab (1).

Bei Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL erfolgt die Behandlung mit Blinatumomab als kontinuierliche Infusion über 2 bis 5 Zyklen à 28 Tage. Für die Tage 1 bis 7 in Zyklus 1 beträgt die tägliche Dosis 9 µg (entsprechend 3 Durchstechflaschen [DSF] à 38,5 µg) (8). Ab Tag 8 bis Tag 28 beträgt die tägliche Dosis 28 µg (entspricht 1 DSF pro Tag). Ab dem zweiten Zyklus ist die tägliche Dosis durchgehend bei 28 µg pro Behandlungstag

(1 DSF pro Tag). Der Jahresverbrauch variiert zwischen 52 DSF bis 136 DSF. Bei der Berechnung des durchschnittlichen Verbrauchs wurde der entstehende Verwurf berücksichtigt.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Blinatumomab***

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

### ***Antikörper-Wirkstoff-Konjugat***

#### ***Inotuzumab ozogamicin***

Bei Erwachsenen mit einer Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL, die für eine HSZT vorgesehen sind, erfolgt die i.v. Gabe an insgesamt 6 bis 9 Behandlungstagen (in 2 bis 3 jeweils 21-tägigen Zyklen). In Zyklus 1 werden insgesamt 1,8 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) in 3 Gaben (0,8 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 0,5 mg/m<sup>2</sup> an Tag 8 und Tag 15) eingesetzt. Die Dosierung in den Folgezyklen liegt bei 1,5 mg/m<sup>2</sup> bis 1,8 mg/m<sup>2</sup>, in Abhängigkeit vom Ansprechen der Patientinnen und Patienten (CR bzw. CRi). Der Jahresverbrauch beläuft sich auf insgesamt 7 bis 12 DSF à 1 mg (7 bis 12 mg).

Bei Patientinnen und Patienten ohne geplante HSZT erfolgt die Gabe an insgesamt 9 bis 18 Behandlungstagen (in 3 bis 6 jeweils 21-tägigen Zyklen). In Zyklus 1 werden insgesamt nach KOF 1,8 mg/m<sup>2</sup> in 3 Gaben (0,8 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 0,5 mg/m<sup>2</sup> an Tag 8 und Tag 15) eingesetzt. In den Zyklen 2 und 3 kommen 1,5 mg/m<sup>2</sup> bis 1,8 mg/m<sup>2</sup> zur Anwendung, verteilt auf 3 Gaben (0,5 mg/m<sup>2</sup> bis 0,8 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, je 0,5 mg/m<sup>2</sup> an Tag 8 und Tag 15). Für die Zyklen 4 bis 6 wird eine Dosis von 1,5 mg/m<sup>2</sup> in 3 Gaben (je 0,5 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, Tag 8 und Tag 15) empfohlen. Der Jahresverbrauch liegt bei 10 bis 21 DSF à 1 mg (entspricht 10 bis 21 mg).

Die KOF wurde nach der Formel von Du Bois berechnet (9) und beträgt für einen durchschnittlichen Erwachsenen 1,91 m<sup>2</sup>:

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

Als Berechnungsgrundlage diente das durchschnittliche Gewicht und die durchschnittliche Größe eines Erwachsenen aus dem Mikrozensus 2021 (10).

### ***CAR-T-Zelltherapien***

#### ***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 Körpergewicht (KG) der Patientin bzw. des Patienten. Bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-ALL mit einem KG bis zu 50 kg liegt die Dosis in einem Bereich von 0,2 bis 5 x 10<sup>6</sup> CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg

KG. Bei Patientinnen und Patienten 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) (3).

#### *Brexucabtagen autoleucel*

Brexucabtagen autoleucel wird einmalig eingesetzt. Die Zieldosis für Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL beträgt  $1 \times 10^6$  CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg KG mit maximal  $1 \times 10^8$  CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber (4).

#### ***Chemotherapie (individualisierte Polychemotherapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Auswahl von)***

Im Rahmen einer individualisierten Polychemotherapie als ZVT erfolgt der Einsatz verschiedener Wirkstoffe entsprechend dem klinischen Zustand und dem bisherigen Therapieansprechen der Patientin bzw. des Patienten. In der Versorgung in Deutschland wird beispielsweise das FLAG-IDA-Regime (Fludarabin, Cytarabin, Filgrastim, Idarubicin) eingesetzt.

#### *FLAG-IDA*

In der Studie TOWER konnten Erwachsene bis einschließlich 60 Jahre mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL 2 bis 5 Zyklen FLAG-IDA erhalten (6). Die Dosierung pro Behandlungstag erfolgte mit  $10 \text{ mg/m}^2$  i.v. Idarubicin (entspricht 19,1 mg) und  $30 \text{ mg/m}^2$  i.v. Fludarabin (entspricht 57,3 mg) und  $2 \text{ g/m}^2$  i.v. Cytarabin (entspricht 3.820 mg). Dies entspricht pro Behandlungstag 1 DSF à 20 mg Idarubicin, 2 DSF à 50 mg Fludarabin und 2 DSF à 2.000 mg Cytarabin. Die empfohlene Dosis des im Rahmen des FLAG-IDA-Regimes eingesetzten Filgrastim beträgt subkutan  $5 \mu\text{g/kg}$  pro Behandlungstag (entspricht  $388,5 \mu\text{g}$ ) (7). Dies entspricht pro Behandlungstag 1 Fertigspritze à  $300 \mu\text{g}$  und 1 Fertigspritze à  $120 \mu\text{g}$ . Bei 28 Behandlungstagen (Minimum 2 Zyklen) ergibt dies einen Jahresverbrauch von 28 Fertigspritzen à  $300 \mu\text{g}$  und 28 Fertigspritzen à  $120 \mu\text{g}$ . Bei 70 Behandlungstagen (Maximum 5 Zyklen) ergibt dies einen Jahresverbrauch von 70 Fertigspritzen à  $300 \mu\text{g}$  und 70 Fertigspritzen à  $120 \mu\text{g}$  (7).

Erwachsene über 60 Jahre mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL erhielten im Rahmen der für das vorliegende AWG relevanten Studie TOWER die Behandlung mit FLAG-IDA dosisreduziert mit einer Dosierung von  $5 \text{ mg/m}^2$  i.v. Idarubicin (entspricht 9,55 mg) und  $20 \text{ mg/m}^2$  i.v. Fludarabin (entspricht 38,2 mg) und  $1 \text{ g/m}^2$  i.v. Cytarabin (entspricht 1.910 mg) pro Behandlungstag. Dies entspricht pro Behandlungstag 1 DSF à 10 mg Idarubicin, 1 DSF à 50 mg Fludarabin und 1 DSF à 2.000 mg Cytarabin (6). Die empfohlene Dosis des im Rahmen des FLAG-IDA-Regimes eingesetzten Filgrastim beträgt subkutan 0,5 Mio. E. ( $5 \mu\text{g}$ ) pro kg KG pro Behandlungstag (entspricht  $388,5 \mu\text{g}$ ) (7). Dies entspricht pro Behandlungstag 1 Fertigspritze à  $300 \mu\text{g}$  und 1 Fertigspritze à  $120 \mu\text{g}$ . Bei 28 Behandlungstagen (Minimum 2 Zyklen) ergibt dies einen Jahresverbrauch von 28 Fertigspritzen à  $300 \mu\text{g}$  und 28 Fertigspritzen à  $120 \mu\text{g}$ . Bei 70 Behandlungstagen (Maximum 5 Zyklen) ergibt dies einen Jahresverbrauch von 70 Fertigspritzen à  $300 \mu\text{g}$  und 70 Fertigspritzen à  $120 \mu\text{g}$  (7).

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |
| Blinatumomab                                                                           | 2.615,04 € pro DSF                                                                                                                                                                                                                   | 2.464,52 €<br>(148,75 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |
| <i>BiTE® Molekül</i>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |
| Blinatumomab <sup>c</sup>                                                              | 2.615,04 € pro DSF                                                                                                                                                                                                                   | 2.464,52 €<br>(148,75 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )  |
| <i>Antikörper-Wirkstoff-Konjugat</i>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |
| Inotuzumab ozogamicin                                                                  | 11.701,81 € pro DSF                                                                                                                                                                                                                  | 11.700,04 €<br>(0,00 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )   |

| <b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>                                                                                                    | <b>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)</b> | <b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <i>CAR-T-Zelltherapien</i>                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                      |
| Tisagenlecleucel                                                                                                                                                                                 | 239.000,00 €                                                                                                                                                                                                                                | 239.000,00 €<br>(0,00 € <sup>a</sup> ; 0,00 € <sup>b</sup> )         |
| Brexucabtagen autoleucel                                                                                                                                                                         | 271.000,00 €                                                                                                                                                                                                                                | 271.000,00 €<br>(0,00 € <sup>a</sup> ; 0,00 € <sup>b</sup> )         |
| <i>Chemotherapie<br/>(individualisierte Polychemotherapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Auswahl von)</i>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                      |
| <i>FLAG-IDA (Erwachsene ≤ 60 Jahre)</i>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                      |
| Filgrastim (120 µg)                                                                                                                                                                              | 186,59 €                                                                                                                                                                                                                                    | 184,82 €<br>(1,77 € <sup>b</sup> )                                   |
| Filgrastim (300 µg)                                                                                                                                                                              | 628,95 €                                                                                                                                                                                                                                    | 627,18 €<br>(1,77 € <sup>b</sup> )                                   |
| Idarubicin                                                                                                                                                                                       | 678,36 €                                                                                                                                                                                                                                    | 644,93 €<br>(31,66 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )            |
| Fludarabin                                                                                                                                                                                       | 550,85 €                                                                                                                                                                                                                                    | 523,48 €<br>(25,60 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )            |
| Cytarabin                                                                                                                                                                                        | 77,06 €                                                                                                                                                                                                                                     | 72,17 €<br>(3,12 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )              |
| <i>FLAG-IDA (Erwachsene &gt; 60 Jahre)</i>                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                      |
| Filgrastim (120 µg)                                                                                                                                                                              | 186,59 €                                                                                                                                                                                                                                    | 184,82 €<br>(1,77 € <sup>b</sup> )                                   |
| Filgrastim (300 µg)                                                                                                                                                                              | 628,95 €                                                                                                                                                                                                                                    | 627,18 €<br>(1,77 € <sup>b</sup> )                                   |
| Idarubicin                                                                                                                                                                                       | 346,60 €                                                                                                                                                                                                                                    | 328,92 €<br>(15,91 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )            |
| Fludarabin                                                                                                                                                                                       | 550,85 €                                                                                                                                                                                                                                    | 523,48 €<br>(25,60 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )            |
| Cytarabin                                                                                                                                                                                        | 77,06 €                                                                                                                                                                                                                                     | 72,17 €<br>(3,12 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )              |
| a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V<br>b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V<br>c: Blinatumomab entspricht im vorliegenden AWG der ZVT.<br>Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 15.02.2026 |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                      |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten pro Packung in Tabelle 3-13 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 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)

### 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 3-14 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 3-14: 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                                                                           | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL                        | Bereitstellung einer Infusionspumpe                                                              | 1 je Behandlung                                                               | 1                                                                     |
|                                                                                        |                                                                     | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern <sup>a</sup> | 1 je Gabe                                                                     | 52                                                                    |
|                                                                                        |                                                                     |                                                                                                  |                                                                               | ggf. weitere 28 bis 84                                                |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                         |                                                                     |                                                                                                  |                                                                               |                                                                       |
| BiTE® Molekül                                                                          |                                                                     |                                                                                                  |                                                                               |                                                                       |
| Blinatumomab <sup>b</sup>                                                              | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL                        | Bereitstellung einer Infusionspumpe                                                              | 1 je Behandlung                                                               | 1                                                                     |
|                                                                                        |                                                                     | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern <sup>a</sup> | 1 je Gabe                                                                     | 52                                                                    |
|                                                                                        |                                                                     |                                                                                                  |                                                                               | ggf. weitere 28 bis 84                                                |
| Antikörper-Wirkstoff-Konjugat                                                          |                                                                     |                                                                                                  |                                                                               |                                                                       |
| Inotuzumab ozogamicin                                                                  | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL mit nachfolgender HSZT | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern              | 1 je Gabe                                                                     | 6                                                                     |
|                                                                                        |                                                                     |                                                                                                  |                                                                               | ggf. weitere 3                                                        |
|                                                                                        | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ohne nachfolgende HSZT | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern              | 1 je Gabe                                                                     | 9                                                                     |
| ggf. weitere 3 bis 9                                                                   |                                                                     |                                                                                                  |                                                                               |                                                                       |
| CAR-T-Zelltherapien                                                                    |                                                                     |                                                                                                  |                                                                               |                                                                       |
| Tisagenlecleucel                                                                       | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>c</sup>           | Lymphozytendepletion mit Fludarabin + Cyclophosphamid                                            |                                                                               |                                                                       |
|                                                                                        |                                                                     | Fludarabin (30 mg/m² pro Tag; entspricht 57,3 mg pro                                             | 4 je Behandlung                                                               | 8 DSF à 50 mg (entspricht 400 mg)                                     |

| 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                        |                                                            | Tag bzw. 2 DSF à 50 mg pro Tag)<br><br>Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Fludarabin)                                                                               | 1 je Gabe                                                                     | 4                                                                     |
|                                                                                        |                                                            | Cyclophosphamid (500 mg/m <sup>2</sup> pro Tag; entspricht 955 mg pro Tag bzw. 1 DSF à 1.000 mg pro Tag)<br><br>Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Cyclophosphamid) | 2 je Behandlung<br><br>1 je Gabe                                              | 2 DSF à 1.000 mg (entspricht 2.000 mg)<br><br>2                       |
|                                                                                        |                                                            | Lymphozytendepletion mit Cytarabin + Etoposid <sup>d</sup>                                                                                                                                                        |                                                                               |                                                                       |
|                                                                                        |                                                            | Cytarabin (500 mg/m <sup>2</sup> pro Tag; entspricht 955 mg pro Tag bzw. 1 DSF à 1.000 mg pro Tag)<br><br>Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Cytarabin)             | 2 je Behandlung<br><br>1 je Gabe                                              | 2 DSF à 1.000 mg (entspricht 2.000 mg)<br><br>2                       |
|                                                                                        |                                                            | Etoposid (150 mg/m <sup>2</sup> pro Tag; entspricht 286,5 mg pro Tag bzw. 1 DSF à 200 mg und 1 DSF à 100 mg)<br><br>Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Etoposid)    | 3 je Behandlung<br><br>1 je Gabe                                              | 3 DSF à 200 mg und 3 DSF à 100 mg (entspricht 900 mg)<br><br>3        |

| 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Brexucabtagen autoleucl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>e</sup>  | Lymphozytendepletion mit Fludarabin + Cyclophosphamid                                             |                                                                               |                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                            | Fludarabin (25 mg/m <sup>2</sup> pro Tag; entspricht 47,75 mg pro Tag bzw. 1 DSF à 50 mg pro Tag) | 3 je Behandlung                                                               | 3 DSF à 50 mg (entspricht 150 mg)                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                            | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Fludarabin)      | 1 je Gabe                                                                     | 3                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                            | Cyclophosphamid (900 mg/m <sup>2</sup> ; entspricht 1.719 mg bzw. 2 DSF à 1.000 mg)               | 1 je Behandlung                                                               | 2 DSF à 1.000 mg (entspricht 2.000 mg)                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                            | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Cyclophosphamid) | 1 je Gabe                                                                     | 1                                                                     |
| Chemotherapie<br>(individualisierte Polychemotherapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Auswahl von)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |                                                                                                   |                                                                               |                                                                       |
| FLAG-IDA (Erwachsene ≤ 60 Jahre)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |                                                                                                   |                                                                               |                                                                       |
| Idarubicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>f</sup>  | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung                   | 1 je Gabe                                                                     | 4 bis 10                                                              |
| Fludarabin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                            |                                                                                                   | 1 je Gabe                                                                     | 10 bis 25                                                             |
| Cytarabin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                            |                                                                                                   | 1 je Gabe                                                                     | 10 bis 25                                                             |
| FLAG-IDA (Erwachsene > 60 Jahre)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                            |                                                                                                   |                                                                               |                                                                       |
| Idarubicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>g</sup>  | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung                   | 1 je Gabe                                                                     | 4 bis 10                                                              |
| Fludarabin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                            |                                                                                                   | 1 je Gabe                                                                     | 10 bis 25                                                             |
| Cytarabin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                            |                                                                                                   | 1 je Gabe                                                                     | 10 bis 25                                                             |
| a: Blinatumomab ist ein Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (1).<br>b: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.<br>c: 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 (3).<br>d: Alternative Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder kürzlichem nicht-Ansprechen auf Cyclophosphamid (3) |                                                            |                                                                                                   |                                                                               |                                                                       |

| 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 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| e: Erwachsene Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (4).<br>f: Erwachsene $\leq 60$ Jahre<br>g: Erwachsene $> 60$ Jahre |                                                            |                                           |                                                                               |                                                                       |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

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

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Blinatumomab***

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

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

#### ***Infusionspumpe***

Blinatumomab wird mittels einer Infusionspumpe als i.v. Dauerinfusion angewendet. Die aktuelle Fachinformation stellt folgende Anforderungen an die Infusionspumpe: programmierbar, verriegelbar und mit Alarmfunktion ausgestattet. Elastomerpumpen sollen nicht verwendet werden (1).

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

nicht öffentlich zugänglich sind. Potenzielle zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können nicht beziffert werden.

#### *Prämedikation*

Gemäß Fachinformation sollten Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Zell-Vorläufer-ALL 20 mg Dexamethason i.v. innerhalb von einer Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der Blinatumomab-Therapie erhalten (1).

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

#### *Sonstige GKV-Leistungen*

Die Anzahl der für die 28 Behandlungstage pro Zyklus benötigten Infusionsbeutel ist abhängig von der gewählten Infusionsdauer. Gemäß Fachinformation kann Blinatumomab über eine Dauer von 24 Stunden (10 ml/Stunde), 48 Stunden (5 ml/Stunde), 72 Stunden (3,3 ml/Stunde) oder 96 Stunden (2,5 ml/Stunde) infundiert werden (1). Unter Verwendung der Infusionsdauer, die mit dem geringsten Verwurf verbunden ist, werden für Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL für den ersten Zyklus 24 Beutel mit Infusionslösung und für jeden weiteren Zyklus (maximal 5 Zyklen) jeweils 28 Beutel mit Infusionslösung hergestellt. Unter Verwendung der erforderlichen 24 bis 28 Infusionslösungen pro Zyklus ergibt sich somit die Notwendigkeit der Herstellung von 52 Infusionslösungen (2 Zyklen) bis maximal 136 Infusionslösungen (5 Zyklen). Für die Herstellungen der parenteralen Lösungen mit dem monoklonalen Antikörper Blinatumomab fallen entsprechend 52- bis 136-mal benötigte Leistungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an.

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***

Blinatumomab entspricht im vorliegenden AWG der ZVT, daher entsprechen die Angaben zu den benötigten zusätzlichen GKV-Leistungen und deren benötigter Anzahl den obigen Angaben des zu bewertenden Arzneimittels.

#### ***Antikörper-Wirkstoff-Konjugat – Inotuzumab ozogamicin***

Für die Behandlung der Zielpopulation mit Inotuzumab ozogamicin entstehen zusätzlich notwendige, für die GKV relevante benötigte Leistungen durch die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern. Zusätzliche symptomatische und diagnostische Behandlungen sowie sonstige Pauschalen für die Behandlung einer Patientin oder eines Patienten mit komplexer hämato-onkologischer Erkrankung fallen unabhängig von den gewählten Therapieoptionen für alle Patientinnen und Patienten im AWG an. Die damit verbundenen Kosten werden daher nicht berücksichtigt.

### *Prämedikation*

Gemäß Fachinformation sollten Patientinnen und Patienten vor jeder Dosis Inotuzumab ozogamicin eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid, einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum erhalten. Diese Maßnahme dient der Reduktion infusionstypischer Reaktionen (2).

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-Kosten*

Inotuzumab ozogamicin wird als Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Zubereitung einer Infusionslösung geliefert und muss entsprechend der Fachinformation vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt werden.

Bei einer Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin wird die Substanz pro Zyklus an 3 Tagen appliziert. Für Patientinnen und Patienten mit nachfolgender HSZT ergibt sich bei einer Behandlungsdauer von 2 bis 3 Zyklen ein Bedarf an 6 bis 9 Infusionslösungen pro Jahr; dies entspricht einer Anzahl von 6 bis 9 GKV-Leistungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe.

Für Patientinnen und Patienten ohne nachfolgende HSZT werden im Regelfall 3 bis 6 Zyklen gegeben. Dies entspricht einem Bedarf von 6 bis zu 18 applikationsfertigen Infusionslösungen bzw. einer Anzahl von 6 bis 18 relevanten GKV-Leistungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe. Die tatsächliche Anzahl kann je nach klinischem Verlauf und individueller Verträglichkeit variieren.

### *CAR-T-Zelltherapien*

Für die Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien entstehen zusätzlich notwendige, für die GKV relevante Kosten durch die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen. Außerdem ist zur Herstellung der CAR-T-Zelltherapien eine Leukapherese notwendig. In den jüngsten Beschlüssen des G-BA zu Nutzenbewertungsverfahren verschiedener CAR-T-Zelltherapien (z. B. Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel) sowie früherer 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 Patientinnen und Patienten unmittelbar vor der Gabe von CAR-T-Zelltherapien mit Tisagenlecleucel oder Brexucabtagen autoleucel eine Prämedikation erhalten, um infusionstypische Reaktionen zu vermeiden. Die Prämedikation besteht aus Paracetamol und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin), welche in der Regel etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion gegeben werden sollen (3, 4). Da vergleichbare Prämedikationen (z. B. Paracetamol, Antihistaminika) analog auch bei anderen parenteralen

Therapien im AWG eingesetzt werden, bleiben die damit verbundenen GKV-Leistungen im Rahmen dieser Bewertung unberücksichtigt.

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

#### *Chemotherapie zur Lymphozytendepletion*

Vor der Anwendung von CAR-T-Zelltherapien ist eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion notwendig (3, 4).

#### ***Tisagenlecleucel***

Bei der Behandlung von B-ALL mit Tisagenlecleucel wird empfohlen, die Infusion 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. Die Lymphozytendepletion wird wie folgt durchgeführt: Fludarabin wird täglich 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 4 Tage – dies entspricht täglich 2 DSF à 50 mg über 4 Tage bzw. insgesamt 8 DSF à 50 mg – gegeben. Dies wird mit Cyclophosphamid in einer täglichen Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis kombiniert. Dies entspricht täglich 1 DSF à 1.000 mg über 2 Tage bzw. insgesamt 2 DSF à 1.000 mg. Daraus ergibt sich ein Bedarf von 6 applikationsfertigen Infusionslösungen; dies entspricht einer Anzahl von 6 GKV-Leistungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe.

Wenn es bei der Patientin oder dem Patienten im Rahmen einer früheren Behandlung unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis vierten Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, wird das folgende Vorgehen gewählt: Cytarabin täglich 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 2 Tage, was einer täglichen Dosis von 1 DSF à 1.000 mg bzw. insgesamt 2 DSF à 1.000 mg entspricht und Etoposid in einer täglichen Dosis von 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis, was 1 DSF à 200 mg und 1 DSF à 100 mg über 3 Tage bzw. insgesamt 3 DSF à 200 mg und 3 DSF à 100 mg entspricht (3). Daraus ergibt sich ein Bedarf von 5 applikationsfertigen Infusionslösungen; dies entspricht einer Anzahl von 5 GKV-Leistungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe.

#### ***Brexucabtagen autoleucel***

Bei der Anwendung zur Behandlung von B-ALL wird empfohlen, die Infusion mit Brexucabtagen autoleucel 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen.

Cyclophosphamid 900 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 60 Minuten (entsprechend 2 DSF à 1.000 mg) sowie Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 30 Minuten an den Tagen 4, 3 und 2 vor der Infusion.

Für die Lymphozytendepletion vor der Infusion von Brexucabtagen autoleucel wird folgendes Chemotherapieschema empfohlen: Cyclophosphamid 900 mg/m<sup>2</sup> i.v. angewendet über 60 Minuten als einmalige Gabe am zweiten Tag vor der Infusion der CAR-T-Zelltherapie. Dies entspricht einer einmaligen Gabe von 2 DSF à 1.000 mg. Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. wird über

30 Minuten an den Tagen 4, 3 und 2 vor der Infusion von Brexucabtagen autoleucel angewendet. Dies entspricht 1 DSF à 50 mg pro Tag über 3 Tage und insgesamt 3 DSF à 50 mg (4). Daraus ergibt sich ein Bedarf von 4 applikationsfertigen Infusionslösungen; dies entspricht einer Anzahl von 4 GKV-Leistungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe.

***Chemotherapie (individualisierte Polychemotherapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Auswahl von)***

***FLAG-IDA***

*Sonstige GKV-Kosten*

Im Rahmen des in der relevanten Studie TOWER eingesetzten FLAG-IDA-Regimes fallen pro applikationsfertiger Zubereitung der Polychemotherapie bestehend aus Idarubicin, Fludarabin und Cytarabin zusätzliche GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe an (6, 11, 12). Bei einem Minimum von 2 Zyklen fällt diese zusätzliche GKV-Leistung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe 24-mal an, bei einem Maximum von 5 Zyklen 60-mal. Aufgrund der individuell durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt festgelegten Kombinationen und Dosierungen ist eine standardisierte Erfassung der zusätzlich notwendigen Leistungen nicht möglich.

Kostenunterschiede, die sich aufgrund regelhafter Unterschiede bei der Verordnung sonstiger Leistungen anhand der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben, treffen bei einer Behandlung mit Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin, Tisagenlecleucel, Brexucabtagen autoleucel oder dem FLAG-IDA-Polychemotherapieregime nicht zu.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung                        | Kosten pro Leistung in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Bereitstellung einer Infusionspumpe                                        | Nicht zutreffend            |
| Tisagenlecleucel:<br>Lymphozytendepletion mit Fludarabin + Cyclophosphamid |                             |
| Fludarabin (2 DSF à 50 mg pro Tag)                                         | 432,75 €                    |
| Cyclophosphamid (1 DSF à 1.000 mg pro Tag)                                 | 30,68 €                     |
| Tisagenlecleucel:<br>Lymphozytendepletion mit Cytarabin + Etoposid         |                             |
| Cytarabin (1 DSF à 1.000 mg pro Tag)                                       | 40,88 €                     |
| Etoposid (1 DSF à 200 mg und 1 DSF à 100 mg pro Tag)                       | 119,89 €                    |

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kosten pro Leistung in Euro |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <u>Brexucabtagen autoleucel:</u><br><u>Lymphozytendepletion mit Fludarabin + Cyclophosphamid</u>                                                                                                                                                                                                                                |                             |
| Fludarabin (1 DSF à 50 mg pro Tag)                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 111,68 €                    |
| Cyclophosphamid (2 DSF à 1.000 mg pro Tag)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 61,36 €                     |
| 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.<br>Quelle: Lauer-Taxe, Stand:15.02.2026 |                             |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 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 Lymphozytendepletion vor einer CAR-T-Zelltherapie in Tabelle 3-15 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 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 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                                     |                                                            |                                                                           |                                           |
| Blinatumomab                                                                           | Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL                | Bereitstellung einer Infusionspumpe                                       | Nicht zutreffend                          |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                  |                                                            |                                                                           |                                           |
| <i>BiTE® Molekül</i>                                                                   |                                                            |                                                                           |                                           |
| Blinatumomab                                                                           | Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>a</sup>   | Bereitstellung einer Infusionspumpe                                       | Nicht zutreffend                          |
| <i>CAR-T-Zelltherapien</i>                                                             |                                                            |                                                                           |                                           |
| Tisagenlecleucel                                                                       | Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>b</sup>   | <u>Lymphozytendepletion mit Fludarabin + Cyclophosphamid</u>              |                                           |
|                                                                                        |                                                            | Fludarabin                                                                | 858,52 €                                  |
|                                                                                        |                                                            | Cyclophosphamid                                                           | 61,36 €                                   |
|                                                                                        |                                                            | <b>Gesamt</b><br>(Lymphozytendepletion mit Fludarabin + Cyclophosphamid): | 919,88 €                                  |
|                                                                                        |                                                            | <u>Lymphozytendepletion mit Cytarabin + Etoposid<sup>c</sup></u>          |                                           |
|                                                                                        |                                                            | Cytarabin                                                                 | 81,76 €                                   |
|                                                                                        |                                                            | Etoposid                                                                  | 359,67 €                                  |
|                                                                                        |                                                            | <b>Gesamt</b><br>(Lymphozytendepletion mit Cytarabin + Etoposid):         | 441,43 €                                  |

| 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 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                            | Gesamt (Spanne):                                             | 441,43 € bis 919,88 €                     |
| Brexucabtagen autoleucel                                                                                                                                                                                                                                                                | Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>d</sup>   | <u>Lymphozytendepletion mit Fludarabin + Cyclophosphamid</u> |                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                            | Fludarabin                                                   | 335,04 €                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                            | Cyclophosphamid                                              | 61,36 €                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                            | Gesamt:                                                      | 396,40 €                                  |
| 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: 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 (3).                                                                                  |                                                            |                                                              |                                           |
| c: Alternative Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder kürzlichem nicht-Ansprechen auf Cyclophosphamid (3).                                                                                                      |                                                            |                                                              |                                           |
| d: Erwachsene Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (4).                                                                                                                      |                                                            |                                                              |                                           |

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *CAR-T-Zelltherapie – Tisagenlecleucel*

#### *Chemotherapie zur Lymphozytendepletion*

Für die Lymphozytendepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid vor der Tisagenlecleucel-Gabe fallen zusätzlich 858,52 € und 61,36 € Kosten für Fludarabin und Cyclophosphamid an. Die Gesamtkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen betragen in diesem Fall 919,88 €.

Wird die Lymphozytendepletion mit Cytarabin und Etoposid durchgeführt, fallen zusätzlich 81,76 € und 359,67 € Kosten für Cytarabin und Etoposid an. Die Gesamtkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen betragen in diesem Fall 441,43 €.

Somit betragen die Gesamtkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Gabe 441,43 € bis 919,88 €.

### *CAR-T-Zelltherapie – Brexucabtagen autoleucel*

#### *Chemotherapie zur Lymphozytendepletion*

Für die Lymphozytendepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid vor der Brexucabtagen autoleucel-Gabe fallen zusätzlich 335,04 € und 61,36 € Kosten für Fludarabin und Cyclophosphamid an. Die Gesamtkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen betragen in diesem Fall 396,40 €.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe                    | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup> | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                                     |                                                                     |                                                 |                                                                                           |                                                                                                |                                          |
| Blinatumomab                                                                           | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL                        | 128.155,04 € bis 335.174,72 €                   | -                                                                                         | -                                                                                              | 128.155,04 € bis 335.174,72 €            |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                  |                                                                     |                                                 |                                                                                           |                                                                                                |                                          |
| <i>BiTE® Molekül</i>                                                                   |                                                                     |                                                 |                                                                                           |                                                                                                |                                          |
| Blinatumomab                                                                           | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>b</sup>           | 128.155,04 € bis 335.174,72 €                   | -                                                                                         | -                                                                                              | 128.155,04 € bis 335.174,72 €            |
| <i>Antikörper-Wirkstoff-Konjugat</i>                                                   |                                                                     |                                                 |                                                                                           |                                                                                                |                                          |
| Inotuzumab ozogamicin                                                                  | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL mit nachfolgender HSZT | 81.900,28 € bis 140.400,48 €                    | -                                                                                         | -                                                                                              | 81.900,28 € bis 140.400,48 €             |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                           | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                     | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup> | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                                  | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ohne nachfolgende HSZT | 117.000,40 € bis 245.700,84 €                   | -                                                                                         | -                                                                                              | 117.000,40 € bis 245.700,84 €            |
| CAR-T-Zelltherapien                                                                                              |                                                                     |                                                 |                                                                                           |                                                                                                |                                          |
| Tisagenlecleucel                                                                                                 | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>c</sup>           | 239.000,00 €                                    | 441,43 € bis 919,88 €                                                                     | -                                                                                              | 239.441,43 €- 239.919,88 €               |
| Brexucabtagen autoleucel                                                                                         | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>d</sup>           | 271.000,00 €                                    | 396,40 €                                                                                  | -                                                                                              | 271.396,40 €                             |
| Chemotherapie<br>(individualisierte Polychemotherapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Auswahl von) |                                                                     |                                                 |                                                                                           |                                                                                                |                                          |
| FLAG-IDA (Erwachsene ≤ 60 Jahre)                                                                                 |                                                                     |                                                 |                                                                                           |                                                                                                |                                          |
| Filgrastim                                                                                                       | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>e</sup>           | 3.617,64 € bis 8.859,28 €                       | -                                                                                         | -                                                                                              | 3.617,64 € bis 8.859,28 €                |
| Idarubicin                                                                                                       |                                                                     | 2.579,72 € bis 6.449,30 €                       | -                                                                                         | -                                                                                              | 2.579,72 € bis 6.449,30 €                |
| Fludarabin                                                                                                       |                                                                     | 2.093,92 € bis 5.234,80 €                       | -                                                                                         | -                                                                                              | 2.093,92 € bis 5.234,80 €                |
| Cytarabin                                                                                                        |                                                                     | 1.443,40 € bis 3.608,50 €                       | -                                                                                         | -                                                                                              | 1.443,40 € bis 3.608,50 €                |
| Gesamt:                                                                                                          |                                                                     |                                                 |                                                                                           |                                                                                                | 9.734,68 € bis 24.151,88 €               |
| FLAG-IDA (Erwachsene > 60 Jahre)                                                                                 |                                                                     |                                                 |                                                                                           |                                                                                                |                                          |
| Filgrastim                                                                                                       | Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL <sup>f</sup>           | 3.617,64 € bis 8.859,28 €                       | -                                                                                         | -                                                                                              | 3.617,64 € bis 8.859,28 €                |
| Idarubicin                                                                                                       |                                                                     | 1.315,68 € bis 3.289,20 €                       | -                                                                                         | -                                                                                              | 1.315,68 € bis 3.289,20 €                |
| Fludarabin                                                                                                       |                                                                     | 1.046,96 € bis 2.617,40 €                       | -                                                                                         | -                                                                                              | 1.046,96 € bis 2.617,40 €                |
| Cytarabin                                                                                                        |                                                                     | 721,70 € bis 1.804,25 €                         | -                                                                                         | -                                                                                              | 721,70 € bis 1.804,25 €                  |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup> | Jahrestherapiiekosten pro Patient in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Gesamt:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                  |                                                  |                                                                                           |                                                                                                | 6.701,98 € bis 16.570,13 €                |
| <p>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.</p> <p>b: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.</p> <p>c: 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 (3)</p> <p>d: Erwachsene Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (4).</p> <p>e: Erwachsene ≤ 60 Jahre</p> <p>f: Erwachsene &gt; 60 Jahre</p> <p>Quellen: (13, 14)</p> |                                                  |                                                  |                                                                                           |                                                                                                |                                           |

### Zu bewertendes Arzneimittel

Wie in Tabelle 3-17 dargestellt, ergeben sich für die Therapie mit Blinatumomab für Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL GKV-relevante Jahrestherapiiekosten in Höhe von 128.155,04 € bis 335.174,72 € bei der Gabe in 2 bis 5 Zyklen.

### 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 Jahrestherapiiekosten den obigen Angaben des zu bewertenden Arzneimittels zu entnehmen.

#### *Antikörper-Wirkstoff-Konjugat*

##### *Inotuzumab ozogamicin*

Für Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL, die eine anschließende HSZT erhalten und mit 2 bis 3 Zyklen Inotuzumab ozogamicin behandelt werden, ergeben sich 81.900,28 € bis 140.400,48 € an GKV-relevanten Jahrestherapiiekosten. Für Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL, die keine anschließende HSZT erhalten und mit 2 bis 6 Zyklen Inotuzumab ozogamicin behandelt werden, sind Jahrestherapiiekosten von 117.000,40 € bis 245.700,84 € zu erwarten.

### ***CAR-T-Zelltherapien***

#### *Tisagenlecleucel*

Für junge Erwachsene bis 25 Jahren mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv), die mit Tisagenlecleucel therapiert werden, fallen für die einmalige individualisierte Infusion von CAR-T-Zellen Kosten in Höhe von 239.000,00 € an. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Rahmen der erforderlichen Lymphozytendepletion, betragen die jährlichen Kosten 441,43 € bis 919,88 €. Für die GKV entstehen somit relevante Jahrestherapiekosten in Höhe von 239.441,43 bis 239.919,88 €

#### *Brexucabtagen autoleucel*

Für Erwachsene ab 26 Jahren mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL, die mit Brexucabtagen autoleucel behandelt werden, fallen für die einmalige individualisierte Infusion von CAR-T-Zellen Kosten in Höhe von 271.000,00 € an. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Rahmen der erforderlichen Lymphozytendepletion, betragen die jährlichen Kosten 396,40 €. Für die GKV sind Jahrestherapiekosten in Höhe von 271.396,40 € zu erwarten.

### ***Chemotherapie (individualisierte Polychemotherapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Auswahl von)***

#### *FLAG-IDA*

Die Jahrestherapiekosten einer individualisierten Polychemotherapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes sind je nach verwendetem Therapieregime variabel. Derzeit umfassen die häufigsten Behandlungsschemata bei Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL verschiedene Kombinationen oder Variationen von Polychemotherapieschemata, darunter Fludarabin, ARA-C (Cytarabin), Idarubicin und Filgrastim (FLAG-IDA), wie in der Studie TOWER (6).

Bei 2 bis 5 Zyklen FLAG-IDA-Chemotherapie – wie in der Studie TOWER angewandt –, betragen die jährlichen Kosten für Erwachsene im Alter von 60 Jahren oder jünger ca. 9.734,68 € bis 24.151,88 € und für Erwachsene älter als 60 Jahre ca. 6.701,98 € bis 16.570,13 €.

### **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+ r/r B-Vorläufer-ALL ist eine sehr seltene Erkrankung. Im AWG sind ca. 45-162 Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL umfasst (siehe Abschnitt 3.2.4). Wie in Abschnitt 3.2.2 dargelegt, besteht das primäre Behandlungsziel – aufgrund der äußerst schlechten Prognose – in der Verbesserung der Überlebens- und Heilungsraten. Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Blinatumomab bei guter Verträglichkeit ist davon auszugehen, dass der Großteil aller Erkrankten 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.

Auch ältere (> 75 Jahre) oder gebrechliche Patientinnen und Patienten erhalten unter Umständen keine Therapie mit Blinatumomab. So wird nach Angaben aus bevölkerungsbasierten Registern ein Großteil der älteren Erkrankten, meist aufgrund des schlechten Allgemeinzustands, nicht kurativ therapiert (15).

### **Kontraindikationen**

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

### **Beschreibung der stationären und ambulanten Versorgungsanteile**

Laut Fachinformation wird für den Behandlungsbeginn bei r/r B-Zell-Vorläufer-ALL ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen (1). Alle weitere Behandlungstage erfolgen in der Regel ambulant.

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.*

*Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Angaben zur Dosierung und Dauer der Behandlung wurden der aktuellen Fachinformation entnommen und daraus die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten berechnet. Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien für Deutschland und Europa (16, 17).

### **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. Pfizer Pharma GmbH 2023. Fachinformation Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Inotuzumab ozogamicin). Stand: Dezember 2023. URL: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-16045.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
3. Novartis Pharma GmbH 2025. Fachinformation Kymriah®  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022124> [Abgerufen am: 08.04.2026]

4. Kite Pharma EU B.V. 2025. Fachinformation Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel). Stand: November 2025. URL: [https://www.gileadpro.de/-/media/project/gileadpro/germany/product-catalog/tecartus/fachinformation/fachinformation\\_tecartus\\_infusionsdispersion\\_gilead.pdf](https://www.gileadpro.de/-/media/project/gileadpro/germany/product-catalog/tecartus/fachinformation/fachinformation_tecartus_infusionsdispersion_gilead.pdf) [Abgerufen am: 08.04.2026]
5. 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>
6. Amgen Inc 2016. Studienprotokoll Studie 00103311: A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). 20.04.2016.
7. 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](https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-09/Accord_Fachinformation_Accofil_Filgrastim_0%2C48mg.pdf) [Abgerufen am: 14.04.2026]
8. 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](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]
9. 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.
10. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse), Stand 08. August 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#fussnote-1-104708> [Abgerufen am: 18.02.2026]
11. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) 2025. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. Juni 2025. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2025-06-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf) [Abgerufen am: 14.02.2026]
12. 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) vom 15. Mai 2025. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7206/2025-05-15\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-1129\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7206/2025-05-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1129_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 18.07.2025]
13. Amgen GmbH 2026. Berechnung der Größe der Jahrestherapiekosten. Data on file.
14. Amgen GmbH 2026. Berechnung der Größe der Jahrestherapiekosten (Chemotherapie). Data on file.

15. Gökbuget N 2018. Treatment of Older Patients with Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs & Aging*. 35(1): 11-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-017-0503-5>
16. 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]
17. 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>

### **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<sup>®</sup> 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 3-18). 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 3-18: 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<br>( <i>Festdosis</i> )                   | 9 µg/Tag als<br>Dauerinfusion                                                                         | 28 µg/Tag als<br>Dauerinfusion                                                                             | 14-tägiges<br>behandlungs-<br>freies Intervall | 28 µg/Tag als<br>Dauerinfusion                                                                                 | 14-tägiges<br>behandlungs-<br>freies Intervall |
| Weniger als<br>45 kg<br>( <i>KOF-basierte<br/>Dosis</i> ) | 5 µg/m <sup>2</sup> /Tag als<br>Dauerinfusion<br>( <i>darf 9 µg/Tag<br/>nicht<br/>überschreiten</i> ) | 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag<br>als<br>Dauerinfusion<br>( <i>darf 28 µg/Tag<br/>nicht<br/>überschreiten</i> ) |                                                | 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag<br>als<br>Dauerinfusion<br>( <i>darf<br/>28 µg/Tag<br/>nicht<br/>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  $\geq 65$  Jahren) erforderlich, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit BLINCYTO bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  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 erwachsenen Patienten sollten 20 mg Dexamethason intravenös 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO-Therapie angewendet werden.

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

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

#### **Vorbehandlung von Patienten mit hoher Tumorlast**

Patienten mit  $\geq 50$  % 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).

## **Überwachungsmaßnahmen**

### ***Neurologische Ereignisse, einschließlich ICANS***

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

### ***Infektionen***

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

### ***Zytokinfreisetzungs-Syndrom und Infusionsreaktionen***

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

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

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

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

### ***Tumorlyse-Syndrom (TLS)***

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

### ***Neutropenie und febrile Neutropenie***

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

### ***Erhöhte Leberenzyme***

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

### ***Pankreatitis***

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

### ***Leukenzephalopathie, einschließlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie***

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

### ***CD19-negatives Rezidiv***

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

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

Alle Rezidivpatienten sollten auf das Vorliegen einer AML überwacht werden.

### ***Impfungen***

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

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

### ***Kontrazeption***

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

### **Wechselwirkungen**

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

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

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

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

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

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

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

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich vor der Markteinführung von BLINCYTO in jedem 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 3-19 beschreibt alle Maßnahmen zur Risikominimierung („Risk Minimization Activities“). Des Weiteren werden in Tabelle 3-20 laufende und zusätzlich geplante Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans aufgeführt.

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheits-<br>bedenken                                                                              | Routinemäßige Maßnahmen zur<br>Risikominimierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Zusätzliche Maßnahmen zur<br>Risikominimierung                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                       |
| Neurologische Ereignisse einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) | <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.7, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</li> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von BLINCYTO beachten?</li> <li>• Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul> <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen für das Grading und für das Management von ICANS sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Empfehlungen zur Überwachung der Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse einschließlich ICANS bei der Behandlung mit Blinatumomab sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul> | Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal, Schulungsmaterial für Patienten (einschließlich Betreuungspersonen), Patientenkarte |
| Opportunistische Infektionen                                                                          | <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung</li> </ul> <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Keine                                                                                                                                 |

| Sicherheits-<br>bedenken            | Routinemäßige Maßnahmen zur<br>Risikominimierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zusätzliche Maßnahmen zur<br>Risikominimierung |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul> <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen zur Überwachung der Anzeichen und Symptome von Infektionen bei der Behandlung mit Blinatumomab sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Anweisungen zur aseptischen Zubereitung von Blinatumomab sind in Abschnitt 6.6 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                |
| Zytokin-<br>freisetzung-<br>Syndrom | <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</li> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> <li>• Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften</li> <li>• Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</li> </ul> <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?</li> </ul> <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> | Patientenkarte                                 |

| Sicherheits-bedenken                                                                                                 | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                      | <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul>                                                                                      |                                             |
| <b>Wichtige potenzielle Risiken</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                             |
| Toxizitäten im Zusammenhang mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern                                | <p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul> | Keine                                       |
| <b>Fehlende Informationen</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                             |
| Anwendung bei Patienten, die sich kürzlich einer HSZT unterzogen haben                                               | <p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul> | Keine                                       |
| Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Antitumor-Therapien (einschließlich Bestrahlung) | <p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul> | Keine                                       |
| Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Immuntherapien                                   | <p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul> | Keine                                       |
| Langzeit-Sicherheit und -Effektivität                                                                                | <p>Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.</p> <p>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul> | Keine                                       |

| <b>Sicherheitsbedenken</b>                                                                                                 | <b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems, und des Immunsystems | Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.<br>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul> | Keine                                              |
| Nachfolgendes Rezidiv einer Leukämie bei Kindern einschließlich im ZNS                                                     | Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.<br>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul> | Keine                                              |
| Langzeit-Toxizität bei Kindern                                                                                             | Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.<br>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul> | Keine                                              |
| Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern                                                                                | Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen.<br>Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.</li> </ul> | Keine                                              |
| Quelle: (3)                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                    |

Tabelle 3-20: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans

| <b>Studie / Aktivität<br/>Art, Titel und<br/>Kategorie (1-3)</b>                                                       | <b>Ziele</b>                                                                                                                  | <b>Behandelte<br/>Sicherheits-<br/>bedenken</b>                                                     | <b>Status</b> | <b>Termin für die<br/>Einreichung des<br/>Zwischen- oder<br/>Abschluss-<br/>berichts</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studie 20180130:<br>Beobachtungsstudie zur<br>näheren<br>Charakterisierung der<br>Langzeitsicherheit<br>einschließlich | <u>Primäre Ziele:</u><br>Schätzung der Inzidenz<br>von neuro-<br>psychomotorischen<br>Entwicklungsstörungen,<br>Störungen des | HSZT-bedingte<br>Toxizität bei Kindern<br>Langzeit-Sicherheit<br>und -Effektivität<br>Entwicklungs- | Laufend       | Finales Protokoll:<br>Q1 2020<br>Interim-Analysen:<br>Alle zwei Jahre<br>nach Start der  |

| Studie / Aktivität<br>Art, Titel und<br>Kategorie (1-3)                                                                                                                                                                                  | Ziele                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Behandelte<br>Sicherheits-<br>bedenken                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Status  | Termin für die<br>Einreichung des<br>Zwischen- oder<br>Abschluss-<br>berichts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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<br>Kategorie 1 | endokrinen Systems, neurologischen Störungen, und Störungen des Immunsystems (einschließlich Autoimmun-Erkrankungen und Impfversagen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Störungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems, und des Immunsystems<br>Nachfolgendes Rezidiv der Leukämie bei Kindern, einschließlich im ZNS<br>Langzeit-Toxizität bei Kindern<br>Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern                                                                                                                                                                                                                                    |         | Datenerhebung<br>Abschließender klinischer Studienbericht: Q4 2038                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Studie 20150136:<br>Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung zur Sicherheit und Wirksamkeit, sowie zum Gebrauch und zur klinischen Routinepraxis von Blinatumomab<br>Kategorie 1                                                  | <u>Primäre Ziele:</u><br>Beschreibung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab in der routinemäßigen klinischen Praxis in europäischen Ländern durch Charakterisierung spezifischer unerwünschter Ereignisse (Zytokinfreisetzungssyndrom, neurologische Ereignisse, und opportunistische Infektionen)<br>Beurteilung der Häufigkeit und der Arten von Medikationsfehlern mit Blinatumomab, die in Patientenakten identifiziert werden<br><u>Sekundäre Ziele:</u><br>Beurteilung der Inzidenz aller unerwünschter Ereignisse<br>Beurteilung der Inzidenz von speziellen unerwünschten | Neurologische Ereignisse einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), opportunistische Infektionen, Zytokinfreisetzungssyndrom, 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<br>Einreichung: 22. Januar 2016<br>Annahme des Draft-Protokolls am 02. September 2016 durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)<br>Zwischenberichte: Der aktuellste Stand in Bezug auf den Einschluss wird in jedem PSUR/PBRER vorgelegt<br>Jährliche Zwischenberichte werden zusammen mit dem entsprechenden PSUR/PBRER vorgelegt (beginnend mit |

| Studie / Aktivität<br>Art, Titel und<br>Kategorie (1-3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ziele                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Behandelte<br>Sicherheits-<br>bedenken | Status  | Termin für die<br>Einreichung des<br>Zwischen- oder<br>Abschluss-<br>berichts                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Ereignissen und allen unerwünschten Ereignissen aus dieser Studie in Patienten-Subgruppen, die durch demografische und klinische Faktoren definiert sind</p> <p>Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte generell und in Patienten-Subgruppen, die durch demografische und klinische Faktoren definiert sind</p> <p>Beschreibung des Gebrauchs von Blinatumomab und Inanspruchnahme ausgewählter Ressourcen im Gesundheitswesen in der routinemäßigen klinischen Praxis</p> |                                        |         | <p>PSUR/PBRER Nr. 3)</p> <p>Abschließender klinischer Studienbericht erwartet: Q1 2025</p>          |
| <p>Studie 20170610:</p> <p>Beobachtungsstudie zu Gesamtüberleben und Inzidenz von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit B-Zell akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach allogener Stammzelltransplantation:</p> <p>Induktion mit Blinatumomab versus Chemotherapie ohne Blinatumomab – eine Analyse der Datenbank des “Center for International Blood and Marrow Transplant Research”</p> <p>Kategorie 3</p> | <p><u>Primäre Ziele:</u></p> <p>Beschreibung der Tag 100-Mortalität</p> <p>Abschätzung der Inzidenz von Graft versus Host Disease (GvHD) (akut und chronisch)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Langzeit-Sicherheit und -Effektivität  | Laufend | <p>Finales Protokoll: Q1 2020</p> <p>Abschließender klinischer Studienbericht erwartet: Q2 2025</p> |
| 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](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 3-21 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 3-21 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 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Num-<br>mer                                          | Bezeichnung der<br>ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation<br>mit dem jeweils stärksten<br>Empfehlungsgrad<br>(kann/sollte/soll/muss/ist et cetera)<br>und Angabe der genauen Textstelle<br>(Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                                                                       | Einstufung aus Sicht des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers, ob es sich um<br>eine zwingend erforderliche<br>Leistung handelt (ja/nein) |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fachinformation BLINCYTO® Stand November 2025</b> |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                          |
| 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 /<br>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)<br><br>„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-<br>mer | Bezeichnung der<br>ärztlichen Leistung              | Zitat(e) aus der Fachinformation<br>mit dem jeweils stärksten<br>Empfehlungsgrad<br>(kann/sollte/soll/muss/ist et cetera)<br>und Angabe der genauen Textstelle<br>(Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Einstufung aus Sicht des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers, ob es sich um<br>eine zwingend erforderliche<br>Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                                                     | Abschnitt 4.2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                          |
| 3           | Prämedikation mit<br>Dexamethason oder<br>Prednison | <p><i>Rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer-ALL</i></p> <p>„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)</p> <p>„Bei pädiatrischen Patienten sollten 10 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> Dexamethason oral oder intravenös innerhalb von 30 Minuten vor Beginn der BLINCYTO-Therapie (Zyklus 1, Tag 1) angewendet werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Patienten mit <math>\geq 50</math> % leukämischer Blasten im Knochenmark oder <math>&gt; 15.000</math>/Mikroliter leukämischer Blasten im peripheren Blut sollten mit Dexamethason behandelt werden (24 mg/Tag dürfen nicht überschritten werden).“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)</p> <p><i>MRD-positive B-Zell-Vorläufer-ALL</i></p> <p>„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)</p> | ja                                                                                                                                       |

| Num-<br>mer | Bezeichnung der<br>ärztlichen Leistung                                  | Zitat(e) aus der Fachinformation<br>mit dem jeweils stärksten<br>Empfehlungsgrad<br>(kann/sollte/soll/muss/ist et cetera)<br>und Angabe der genauen Textstelle<br>(Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Einstufung aus Sicht des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers, ob es sich um<br>eine zwingend erforderliche<br>Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                                                                         | <p><i>B-Zell-Vorläufer-ALL in der Konsolidierungstherapie</i></p> <p>„Bei erwachsenen Patienten sollten 20 mg Dexamethason intravenös innerhalb von 1 Stunde vor dem Beginn jedes Zyklus der BLINCYTO-Therapie angewendet werden.“<br/>(Seite 2, Abschnitt 4.2)</p> <p><i>Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL</i></p> <p>„Bei pädiatrischen Patienten sollten 5 mg/m<sup>2</sup> 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)</p> |                                                                                                                                          |
| 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-<br>mer | Bezeichnung der<br>ärztlichen Leistung                 | Zitat(e) aus der Fachinformation<br>mit dem jeweils stärksten<br>Empfehlungsgrad<br>(kann/sollte/soll/muss/ist et cetera)<br>und Angabe der genauen Textstelle<br>(Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                                              | Einstufung aus Sicht des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers, ob es sich um<br>eine zwingend erforderliche<br>Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                                                        | wird eine Sekundärprophylaxe mit geeigneten Antikonvulsiva, z. B. Levetiracetam, empfohlen.“ (Seite 6, Abschnitt 4.4)<br><br>„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-<br>mer | Bezeichnung der<br>ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation<br>mit dem jeweils stärksten<br>Empfehlungsgrad<br>(kann/sollte/soll/muss/ist et cetera)<br>und Angabe der genauen Textstelle<br>(Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Einstufung aus Sicht des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers, ob es sich um<br>eine zwingend erforderliche<br>Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                                        | beginnen (Zyklus 1, Tage 1 - 7), um das Risiko für ein CRS zu minimieren.“ (Seite 6, Abschnitt 4.4)<br>„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                                                                                                                                     |

| <b>Num-<br/>mer</b> | <b>Bezeichnung der<br/>ärztlichen Leistung</b>                                  | <b>Zitat(e) aus der Fachinformation<br/>mit dem jeweils stärksten<br/>Empfehlungsgrad<br/>(kann/sollte/soll/muss/ist et cetera)<br/>und Angabe der genauen Textstelle<br/>(Seite, Abschnitt)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Einstufung aus Sicht des<br/>pharmazeutischen<br/>Unternehmers, ob es sich um<br/>eine zwingend erforderliche<br/>Leistung handelt (ja/nein)</b> |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12                  | Diagnose einer<br>Neutropenie oder<br>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<br>Management von<br>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<br>Management einer<br>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<br>Management einer<br>Leukenzephalopathie<br>(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                                                                                                                                                |

| Nu-<br>mer | Bezeichnung der<br>ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation<br>mit dem jeweils stärksten<br>Empfehlungsgrad<br>(kann/sollte/soll/muss/ist et cetera)<br>und Angabe der genauen Textstelle<br>(Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers, ob es sich um<br>eine zwingend erforderliche<br>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 3-21, 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 3-21 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 3-22 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 3-22: 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-<br>mer                                                                                                | Studien-<br>titel | Name des<br>Studien-<br>registers/<br>der<br>Studien-<br>ergebnis-<br>daten-<br>bank und<br>Angabe<br>der Zitate <sup>a</sup> | Status | Bei<br>laufenden<br>Studien:<br><br>Datum<br>LPI/LPFV | Zulassungs-<br>studie<br>[ja/nein] | Quelle<br>SAS-<br>Auszug | Anzahl der<br>Prüfungs-<br>teil-<br>nehmer<br>über alle<br>Prüf-<br>stellen | Anzahl der<br>Prüfungs-<br>teil-<br>nehmer an<br>deutschen<br>Prüf-<br>stellen |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                                                           |                   |                                                                                                                               |        |                                                       |                                    |                          |                                                                             |                                                                                |
| <b>Gesamt</b>                                                                                              |                   |                                                                                                                               |        |                                                       |                                    |                          |                                                                             |                                                                                |
| <b>In Prozent (%)</b>                                                                                      |                   |                                                                                                                               |        |                                                       |                                    |                          |                                                                             |                                                                                |
| <sup>a</sup> 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.