

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 3 D

Behandlung von Erwachsenen mit einer Philadelphia-Chromosom positiven, CD19-positiven, rezidierten oder refraktären B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie nach Versagen ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren und ohne alternative Behandlungsoptionen

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	20
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	20
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	25
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	25
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	94

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	95
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinisches Bild der ALL.....	26
Tabelle 3-2: Prognosefaktoren bei der B-ALL des Erwachsenen.....	28
Tabelle 3-3: Wichtigste Komponenten der ALL-Therapie	31
Tabelle 3-4: Anzahl der neuerkrankten erwachsenen ALL-Patientinnen und -Patienten ab 18 Jahren in Deutschland von 2017 bis 2021 nach Geschlecht.....	37
Tabelle 3-5: Inzidenz der Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen bei Erwachsenen	39
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-7: Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden AWG.....	41
Tabelle 3-8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von ALL	43
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	64
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	65
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierung von BLINCYTO bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL	71
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	79
Tabelle 3-19: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans.....	82
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	87
Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: ESMO-Therapiealgorithmus bei der r/r B-ALL	18
Abbildung 3-2: Ablauf der ALL-Therapie.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abl.	Amtsblatt
ALL	Akute lymphatische Leukämie
allo	Allogen
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASH	American Society of Hematology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
B-ALL	B-Zell-ALL
BCR::ABL1	Breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1
BiTE®	Bispezifisches T-cell-engager Molekül (bispecific T-cell engager)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAR-T	Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (chimeric antigen-receptor t-cells)
CD	Cluster of differentiation
CD19+	CD19-positiv
ChT	Chemotherapie
CML	Chronische myeloische Leukämie
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial haematologic recovery)
CRS	Zytokinfreisetzungs-Syndrom (cytokine release syndrome)
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CTD	Common Technical Document
CTIS	Clinical Trials Information System
CVAD	Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
CYP450	Cytochrom-P450

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELN	European Leukemia Net
EPAR	European public assessment report
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GGT	Gammaglutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (graft-versus-host disease)
HR	Hazard Ratio
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 –

Abkürzung	Bedeutung
	10th Revision)
IEC-HS	Hämophagozytische Lymphohistiozytose / Immuneffektorzell-assoziiertes hämophagozytisches Lymphohistiozytose-ähnliches Syndrom (immune effector cell-associated hemophagocytic / lymphohistiocytosis-like syndrome)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National clinical trial
OLE	Open-Label-Extension-Studie
PASS	Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (post-authorisation safety study)
PBRER	Periodischer Nutzen-Risiko-Bewertungsbericht (periodic benefit-risk evaluation report)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom-positiv / -negativ
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodisch aktualisierter Sicherheitsbericht (periodic safety update report)
RMP	Risiko-Management-Plan (risk management plan)
r/r	Rezidiert oder refraktär
SAS	Sicherheits-Analyse-Set (Safety Analysis Set)
SGB	Sozialgesetzbuch
t	Translokation
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLS	Tumorlyse-Syndrom

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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 19-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) D wird der Zusatznutzen von Blinatumomab ausschließlich für Erwachsene mit einer Ph+ B-Vorläufer-ALL dargestellt, der Zusatznutzen für Erwachsene mit einer Ph- B-Vorläufer-ALL wird in AWG A erläutert.

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

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

- Blinatumomab

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nach Aufruf zur Vollbewertung durch den G-BA im Januar 2026 fand am 25.02.2026 (ursprünglich geplant für den 12.02.2026) ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2025-B-346).

Neben dem vorliegenden AWG hat der G-BA in dieser Beratung auch die ZVT für AWG A festgelegt als Population b). Das AWG für Population b) bezieht sich auf Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL. Die entsprechende ZVT wird in AWG A dargestellt.

Im Beratungsgespräch wurde die ZVT für das vorliegende AWG (Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen) wie folgt vom G-BA festgelegt (4):

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

Kombinationstherapien:

- Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Prednison oder Prednisolon oder Dexamethason,
- Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin,

- Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Dexamethason und Vincristin,
- Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Daunorubicin, Dexamethason und Vincristin,
- Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Daunorubicin, Prednison und Vincristin,
- Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Hyper-CVAD (Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin),
- 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

Monotherapie:

- Imatinib

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

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

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

- Blinatumomab

Die Bewertung von Blinatumomab im vorliegenden AWG D der Erwachsenen mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen stellt aus folgenden Gründen eine besondere Situation dar:

Bei der ALL handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit aggressivem Krankheitsverlauf und ungünstiger Prognose. Seit der Zulassungserweiterung von Blinatumomab für das vorliegende AWG D im Jahr 2020 hat sich die Therapiesituation für diese Patientinnen und Patienten erheblich verbessert. Blinatumomab hat sich als wichtige chemotherapiefreie Option für Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL etabliert und führt in einer Patientengruppe, die vor der Zulassung von Blinatumomab nach TKI-Versagen historisch eine schlechte Prognose aufwies, zu relevanten Remissionen ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) (10-12). Auf Grundlage der Studie ALCANTARA vergab der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung im Jahr 2021 für Blinatumomab im vorliegenden AWG einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (13). Blinatumomab wird in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien (5-9) zur Therapie der r/r Ph+ B-Vorläufer-ALL empfohlen und ist seit mehreren Jahren ein etablierter Therapiestandard. Dies wurde auch von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) im Rahmen der G-BA-Beratung vom 25.02.2026 bestätigt (4), die nach mind. 2 TKI-Vortherapien neben Blinatumomab als weitere mögliche Therapieoptionen noch Inotuzumab ozogamicin, Tisagenlecleucel (bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 26 Jahren) und Brexucabtagen autoleucel (bei Erwachsenen ab einem

Alter von 26 Jahren) sowie das in Deutschland nicht verfügbare Obecabtagen autoleucel aufführt, neben der Therapie mit einem bisher nicht eingesetzten TKI wie z. B. mit Ponatinib, insbesondere bei Nachweis einer T315I-Mutation.

Laut zugelassenem AWG von Blinatumomab sind für diese Patientengruppe alle Behandlungsoptionen ausgereizt, womit Blinatumomab als einzige verbleibende Behandlungsoption in der ZVT verbleibt. 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.

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 Erwachsenen mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer- 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), die TKI-Inhibitoren Imatinib (31), Dasatinib (32) und Ponatinib (33), der Antikörper Inotuzumab ozogamicin (34), sowie das bispecific T-cell engager (BiTE[®]) Molekül Blinatumomab (1) und die chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (chimeric antigen-receptor t-cells; CAR-T)-Zelltherapien Tisagenlecleucel (35), Obecabtagen autoleucel (36)¹ und Brexucabtagen autoleucel (37) zur Verfügung.

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

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

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

¹Obecabtagen autoleucel ist in Deutschland zugelassen, jedoch derzeit nicht auf dem Markt verfügbar (kein Inverkehrbringen).

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):

- 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 (38)
- 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 (39)
- Blinatumomab (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refraktär, Ph+ CD19+); Beschluss vom 15.07.2021: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (13)
- Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische Leukämie); Beschluss vom 20.11.2020: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (40)
- Inotuzumab ozogamicin (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie); Beschluss vom 18.01.2018: geringer Zusatznutzen (41)

Ferner ist in der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung die autologe HSZT bei der ALL der Erwachsenen von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen (42).

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, 43). Dies wurde auch von der Fachgesellschaft im Rahmen der G-BA-Beratung vom 25.02.2026 bestätigt (44).

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 (44). Erst im März 2026 wurde die Leitlinie der DGHO, die die Therapieempfehlungen der GMALL widerspiegelt, aktualisiert.

Das Ph-Chromosom ist mit einer altersabhängigen Inzidenz von bis zu 50 % innerhalb der B-Vorläufer-ALL die häufigste wiederkehrende Aberration. Der zugrundeliegende pathogenetische Mechanismus kann mittels eines TKI adressiert werden, welcher im Rahmen der Induktions-, Konsolidierungs- bzw. Erhaltungstherapie in Kombination mit anderen Therapien gegeben wird.

Im Rahmen der Erstlinientherapie bei neu diagnostizierter ALL wird von der GMALL der TKI Imatinib in Kombination mit einer reduzierten Induktionstherapie empfohlen. Abhängig vom Ansprechen, der Verträglichkeit und dem Auftreten von Resistenzmutationen kann ein Wechsel zu einem anderen TKI erfolgen; in der Regel erfolgt ggf. eine Umstellung auf Ponatinib, das auch bei T315I-Mutation noch wirksam ist. Ziel der Therapie bei einer 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-Induktionstherapie ansprechen, zeigen Frührezidive oder refraktäre Verläufe bzw. mehrfache Rezidive 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 der r/r ALL empfohlen. Die Auswahl zwischen den beiden Substanzen erfolgt individuell anhand der klinischen Situation. 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):

Zur Behandlung einer Ph+ B-ALL sollen die Induktions-, Konsolidierungs- bzw. Erhaltungstherapie mit einem TKI ergänzt werden.

Gemäß der Leitlinie ist eine Monotherapie mit Blinatumomab für die r/r ALL der 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 MRD deutlich reduziert werden. Die Immuntherapie mit Blinatumomab oder alternativ Inotuzumab ozogamicin sollte zusammen mit einem TKI geschehen, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie. Im Anschluss daran sollten geeignete Patientinnen und Patienten eine alloHSZT oder CAR-T-Zelltherapie erhalten.

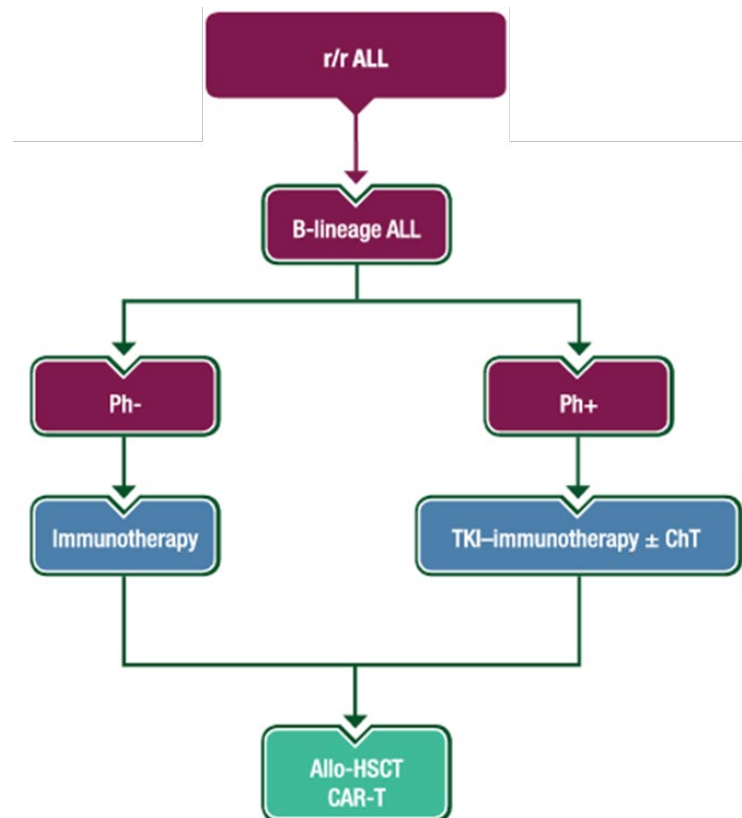


Abbildung 3-1: ESMO-Therapiealgorithmus bei der r/r B-ALL

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 äußerst ungünstig ist, mit sehr begrenzten Remissionsraten und selten dauerhaften Therapieerfolgen. Besonders herausfordernd sind Mutationen in der Kinasedomäne, die zu Resistenzen gegen TKI führen, wie im vorliegenden AWG (nach Versagen ≥ 2 TKI) angenommen werden kann. Die weitere Behandlung mit TKI der zweiten oder dritten Generation erzielt nur unzureichende Ansprechraten. Auch nach anschließender alloHSZT bleibt das Gesamtüberleben gering. Inotuzumab ozogamicin zeigt zwar hohe Ansprechraten jedoch keinen Überlebensvorteil. Blinatumomab alleine führt zu einer moderaten Ansprechraten, auch bei Vorliegen einer schwer behandelbaren T315I-Mutation. In Kombination mit Ponatinib erreicht Blinatumomab (in Deutschland in dieser Kombination nicht zugelassen) jedoch eine außergewöhnlich hohe Remissionsrate von 96 % und ein für dieses Patientenkollektiv hohes medianes Gesamtüberleben von 20 Monaten bei guter Verträglichkeit (45). Die optimale Rolle der CAR-T-Zelltherapie bei Ph+ ALL ist noch unklar. Da Rückfälle meist schlecht behandelbar sind, liegt der Schwerpunkt auf deren Vermeidung.

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

Das NCCN empfiehlt in seiner im April 2026 zuletzt aktualisierten Leitlinie – neben der Teilnahme an einer klinischen Studie – als zu bevorzugende Therapieregime TKI (Dasatinib,

Imatinib, Ponatinib, Nilotinib oder Bosutinib oder Asciminib), Blinatumomab ± TKI, Inotuzumab ozogamicin ± TKI, Tisagenlecleucel (bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 26 Jahren mit refraktärer Erkrankung oder mit ≥ 2 Rezidiven) und Brexucabtagen autoleucel (das ebenfalls empfohlene Obecabtagen autoleucel ist in Deutschland nicht verfügbar). Bei Therapierefraktärität auf TKI können auch Regime für Ph- r/r B-ALL in Betracht gezogen werden.

Empfehlungen der Leitlinie der ASH zur Therapie der Ph+ r/r B-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:

Im Rahmen der Erstlinientherapie bei neu diagnostizierter Ph+ ALL wird in Deutschland als Standard-TKI Imatinib in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet, gefolgt von einer alloHSZT. Bei Unverträglichkeit von Imatinib oder dem Auftreten von Resistenzmutationen bzw. einem Rezidiv erfolgt ein TKI-Wechsel, in der Regel auf Ponatinib.

Bei mehrfach rezidivierter Ph+ ALL – also nach Versagen von mindestens 2 TKI – können Inotuzumab ozogamicin oder CAR-T-Zelltherapien (Tisagenlecleucel bzw. Brexucabtagen autoleucel) zur Anwendung kommen. Sind jedoch auch diese Therapieoptionen ausgeschöpft und keine alternative Behandlungsoption verfügbar, ist einzig Blinatumomab im AWG zugelassen.

Zusammenfassend bildet die Festlegung der fiktiven ZVT durch den G-BA weder den aktuellen medizinischen Standard noch die Versorgungsrealität adäquat ab. Die klinische Praxis bei mehrfach rezidivierter Ph+ ALL, nach Versagen von mindestens 2 TKI, orientiert sich – entsprechend der Empfehlungen maßgeblicher nationaler und internationaler Leitlinien (u. a. DGHO / Onkopedia, ESMO, ELN, NCCN, ASH) – primär an zielgerichteten Therapien, insbesondere Blinatumomab, Inotuzumab und CAR-T-Zelltherapien, während die vom G-BA herangezogenen Chemotherapie-Kombinationsregime keine leitlinienpräferierten Optionen darstellen. Eine randomisierte Multi-Komparator-Studie gegen die vom G-BA definierten Therapieoptionen ist vor diesem Hintergrund weder ethisch vertretbar noch praktisch durchführbar. Dies ist 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 [Abgerufen am: 10.03.2026]
3. Europäische Kommission (EU Kommission) 2014. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 13.02.2014 über die Übertragung der Ausweisung des Arzneimittels "Blinatumomab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Nummer EU/3/09/650. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140213127892/dec_127892_de.pdf [Abgerufen am: 10.03.2026]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-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 [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. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al. 2021. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. *Eur J Cancer*. 146: 107-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.022>
11. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al. 2017. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 35(16): 1795-802. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.69.3531>
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) 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 [Abgerufen am: 14.04.2026]
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 [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 [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/ub1bnhlj/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 [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 [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 [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_vero-ff_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. Novartis Europharm Limited 2025. Fachinformation Glivec® Filmtabletten (Imatinib). Stand der Information: Oktober 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/008242/glivec-r-filmtabletten> [Abgerufen am: 08.04.2026]
32. ratiopharm GmbH 2023. Fachinformation Dasatinib-ratiopharm Filmtabletten. Stand: Juni 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023087/dasatinib-ratiopharm-filmtabletten> [Abgerufen am: 08.04.2026]
33. Incyte Biosciences Distribution B.V. 2026. Fachinformation Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten (Ponatinib). Stand: März 2026. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/014860/iclusig-r-15-mg-30-mg-45-mg-filmtabletten> [Abgerufen am: 08.04.2026]
34. 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]
35. Novartis Pharma GmbH 2025. Fachinformation Kymriah® $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022124> [Abgerufen am: 08.04.2026]
36. Autolus GmbH 2025. Anhang I des EPAR. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Aucatzyl (Obecabtagen autoleucel). Stand: August 2025. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/aucatzyl-epar-product-information_de.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
37. 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]
38. 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, $0 \leq 25$ Jahre). Stand: 15.02.2024. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6478/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-976_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Brexucabtagen-Autoleucel (neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren). Stand: 16.03.2023. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5907/2023-03-16_AM-RL-XII_Brexucabtagen-Autoleucel_D-875_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

- Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische Leukämie). Stand: 20.11.2020. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4549/2020-11-20_AM-RL-XII_Ponatinib_D-554_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin. Stand: 18.01.2018. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3192/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) in Kraft getreten am 1. April 2006 geändert am 16. Oktober 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 29.12.2025 B2) am 29. Dezember 2025 in Kraft getreten am 30. Dezember 2025. Stand: 30.12.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4023/KHMe-RL_2025-10-16_iK-2025-12-30.pdf [Abgerufen am: 10.03.2026]
43. Jabbour EJ, Kantarjian HM, Gökbüget 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>
44. 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.
45. Couturier MA, Thomas X, Raffoux E et al. 2020. Blinatumomab + ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. Leukemia & Lymphoma. 62(3): 620-9. <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2020.1844198>

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

Überblick über die ALL

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

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

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

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

Symptome und klinische Merkmale der ALL

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

Tabelle 3-1: Klinisches Bild der ALL

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

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

Diagnostik und Klassifikation der ALL

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

Die ALL wird in Deutschland gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) anhand immunologischer Subtypen u. a. in B-Zell- und T-Zell-Typen differenziert (1). Dieser Immunphänotyp wird über den Nachweis charakteristischer Zelloberflächenmarker, wie z. B. 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 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 kompletten Remission (complete remission, CR), eine lange Dauer der CR, ein günstiges zytogenetisches Profil und eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen sowie v. a. durch eine nicht MRD-Negativität begünstigt (8). Die MRD ist der wichtigste Prognosefaktor bei der ALL und dient zur Beurteilung des Therapieansprechens oder auch -versagens; sie wird bei der Diagnosestellung sowie im Therapieverlauf bestimmt (1, 8, 11, 17-20). Die MRD beschreibt das Verbleiben von leukämischen Blasten im Knochenmark unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze (1, 8). Ein negatives MRD-Niveau ($\leq 0,01$ %) wird als molekulare Remission bezeichnet (1). Bei Patientinnen und Patienten in hämatologischer Komplettremission, bei

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

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

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

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

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

Die Prognosefaktoren, die in Tabelle 3-2 aufgeführt sind, dienen zur Unterscheidung zwischen einer Standardgruppe und einer Hochrisikogruppe. Patientinnen und Patienten, die keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen, gehören zu der Standardgruppe. Patientinnen und Patienten, die mindestens einen der ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen, zählen zu der Hochrisikogruppe (1). Gemäß aktueller deutscher ALL-Leitlinie (Stand 05/2022) zählen auch Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ (bzw. *BCR::ABL1*-positiver) ALL zur Hochrisikogruppe (1).

Therapie der ALL

Die Behandlung der neu diagnostizierten ALL erfolgt altersunabhängig mittels intensiver Chemotherapie mit verschiedenen Zytostatikakombinationen, ggf. ergänzt durch Immuntherapien und eine 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 3-2). In jeder Phase wird die chemotherapeutische Behandlung in mehreren Zyklen durchgeführt. Die Induktionstherapie zielt auf das Erreichen einer CR ab. Darauf folgt die Postremissionstherapie, bestehend aus Konsolidierung und Erhaltung, welche der Stabilisierung der CR und der Verhinderung eines Rezidivs dient. Ziel der anschließenden Erhaltungstherapie ist die Aufrechterhaltung der CR. Die Gesamtdauer der Therapie beträgt in der Regel etwa 2 bis 2,5 Jahre (1, 8).

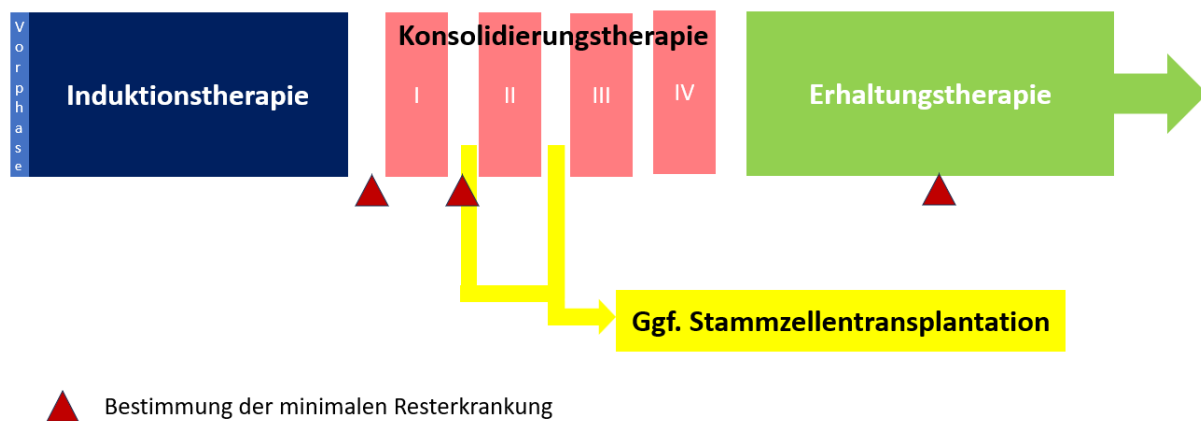


Abbildung 3-2: Ablauf der ALL-Therapie

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

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

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

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

Tabelle 3-3: Wichtigste Komponenten der ALL-Therapie

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

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

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

Therapie der Philadelphia-Chromosom-positiven ALL

Bei der Ph+ ALL kann der zugrundeliegende pathogenetische Mechanismus der *BCR::ABL1*-Translokation mittels TKI wie Imatinib, Dasatinib oder Ponatinib gezielt adressiert werden.

Zur Therapie einer neu diagnostizierten Ph+ ALL sind Imatinib (32) und Ponatinib (33) zugelassen, jeweils in Kombination mit Chemotherapie. Von der GMALL wird bei neu

diagnostizierter Ph+ ALL die Anwendung von Imatinib empfohlen, in Kombination mit einer dosisreduzierten Induktionstherapie mit Vincristin und Dexamethason sowie Asparaginase (bis zu einem Alter von 55 Jahren) und Rituximab (bei CD20-Positivität) (1). Da die Ph+ ALL als Hochrisikofaktor gilt, wird im Anschluss eine alloHSZT angestrebt, gefolgt von einer TKI-Erhaltungstherapie. Bei älteren Patientinnen und Patienten ist die Durchführbarkeit einer alloHSZT stark vom individuellen Zustand abhängig (1).

Therapie der rezidierten / refraktären Philadelphia-Chromosom-positiven ALL

Patientinnen und Patienten mit r/r Ph+ ALL erhalten in der Regel eine Salvage-Therapie mit einem alternativen TKI (d. h. mit einem anderen TKI als vor dem Rezidiv) mit oder ohne zusätzliche Polychemotherapie oder Kortikosteroide (11, 34). Sollte der Patient bzw. die Patientin geeignet sein, wird eine erneute alloHSZT empfohlen.

Zu den in Europa für die Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ r/r B-Vorläufer-ALL zugelassenen TKI zählen:

- Dasatinib (Sprycel®), zugelassen für Erwachsene mit Ph+ B-ALL mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung (35)
- Imatinib (Glivec®), zugelassen für Erwachsene mit r/r Ph+ B-ALL als Monotherapie (32)
- Ponatinib (Iclusig®), zugelassen für Erwachsene mit Ph+ B-Vorläufer-ALL, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine nachfolgende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt (33)

Für Patientinnen und Patienten mit Ph+ r/r B-ALL, die alle verfügbaren TKI-basierten Therapieoptionen ausgeschöpft haben, stand früher routinemäßig nur eine Salvage-Polychemotherapie zur Verfügung. Mittlerweile sind zusätzlich Therapien mit alternativen Wirkmechanismen wie Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin oder Tisagenlecleucel zugelassen (36-38) und werden von den Leitlinien empfohlen (1, 9, 11, 13, 26, 30). Der Einsatz von Blinatumomab ist dabei laut Zulassung speziell für das Versagen von ≥ 2 TKI und dem Fehlen alternativer Behandlungsoptionen vorgesehen.

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 Ph⁺ ALL ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, verbunden mit schnellem Krankheitsfortschreiten, schlechten Heilungsaussichten, einem raschen Verlust an Lebensqualität und kurzen Überlebenszeiten (39-44). Vor der Entwicklung von TKI hatten Erwachsene, bei denen eine Ph⁺ ALL diagnostiziert wurde, eine Langzeitüberlebensrate von nur 10 % bis 20 %. Die Einführung von TKI hat insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung des Überlebens bei neu diagnostizierter Ph⁺ B-Vorläufer-ALL geführt, mittlerweile kann etwa jede zweite Patientin / jeder zweite Patient geheilt werden (34). In der aktuellen Studie PhALLCON wurde Ponatinib mit Imatinib als Erstlinientherapie bei Ph⁺ ALL verglichen; jeweils in Kombination mit niedrig-intensiver Chemotherapie. Nach einem medianen Follow-up von ca. 20 Monaten wurde das mediane Gesamtüberleben in keiner der beiden Gruppen erreicht (Hazard Ratio [HR]: 0,76), nach 2 Jahren waren noch etwas mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten am Leben. Das mediane ereignisfreie Überleben wurde in der Ponatinib-Gruppe nicht erreicht und betrug in der Imatinib-Gruppe 29,0 Monate (HR: 0,65; medianes Follow-up 17 bzw. 16 Monate). In der Ponatinib-Gruppe erhielten 19,0 % der Patientinnen oder Patienten anschließend einen TKI der zweiten oder dritten Generation und / oder eine Immuntherapie, verglichen mit 37,0 % der Patienten in der Imatinib-Gruppe (45).

Trotz der vielversprechenden Daten, die mit TKI-basierten Erstlinientherapien erzielt wurden, kommt es bei einigen Patientinnen und Patienten dennoch zu Rezidiven (46). Vor Einführung von Blinatumomab vor ca. 6 Jahren, war die Therapie von Betroffenen mit rezidivierter Erkrankung trotz der Verfügbarkeit von TKI (einschließlich Substanzen der zweiten und späterer Generationen) im Vergleich zur Erstlinientherapie herausfordernd (34, 47). 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 (Chemo)therapeutika. 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).

Resistenz oder Intoleranz gegenüber TKI bei Ph⁺ ALL

Eine wichtige Einschränkung von TKI-basierten Therapien und ein Faktor, der zu den noch immer relativ schlechten Ergebnissen hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ ALL beiträgt, ist die Therapieresistenz. Eine Resistenz gegenüber TKI kann auf unterschiedliche Mechanismen zurückgehen, einschließlich Mutationen in der *BCR::ABL1*-Kinasedomäne (52). Etwa 80 % oder mehr Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ ALL, deren

Erkrankung unter Imatinib rezidiert, haben *BCR::ABL1*-Mutationen, wobei P-Loop- und T315I-Mutationen vorherrschen (52, 53). Wenngleich Ponatinib Aktivität bei Erkrankten mit T315I-Mutationen gezeigt hat (diese kommen bei bis zu 20 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten mit einer gegenüber TKI resistenten Erkrankung vor), wurden einzelne Mutationen nachgewiesen, die auch mit einer Ponatinib-Resistenz verbunden waren. Darüber hinaus können sogenannte Compound-Mutationen (≥ 2 Mutationen im selben Allel), die T315I enthalten, eine hohe Resistenz gegenüber TKI, einschließlich Ponatinib, bedingen (54, 55).

Neben Problemen mit einer TKI-Resistenz können mit TKI behandelte Patientinnen und Patienten eine Intoleranz gegenüber diesen Substanzen infolge von klassenspezifischen Toxizitäten entwickeln, was letztendlich zum Absetzen der Behandlung führt (56-58). Obschon es keine universelle Definition von TKI-Intoleranz gibt, wurde diese definiert als das Wiederauftreten nicht-hämatologischer Toxizitäten von Grad ≥ 3 trotz angemessener Dosissenkungen und trotz Management der Symptome (56-58). TKI der zweiten und späteren Generation sind mit erheblichen vaskulären unerwünschten Ereignissen wie Lungenhochdruck (Dasatinib) und thromboembolischen Ereignissen sowie Hämatotoxizität (Ponatinib) in Verbindung gebracht worden (53, 59, 60).

Darüber hinaus werden TKI häufig in Kombination mit Polychemotherapie-Schemata angewendet, die ihrerseits auch mit einer Reihe unerwünschter Ereignisse verbunden sind, einschließlich hämatologischer Toxizitäten wie febrile Neutropenie und Thrombozytopenie (61). In einer Studie, in der Dasatinib in Kombination mit Hyper-CVAD bei 34 Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Ph+ ALL oder chronischer myeloischer Leukämie (CML) untersucht wurde, waren bei 94 % neutropenische Infektionen von Grad 3 (schwer) oder Grad 4 (lebensbedrohlich) aufgetreten (62). Sehr häufig benötigen daher Erkrankte, die eine zusätzliche Polychemotherapie erhalten, in der Regel wiederholte und langwierige stationäre Aufenthalte.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Blinatumomab

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

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

Blinatumomab ist seit 2015 zugelassen und stellt das erste klinisch verfügbare Arzneimittel dar, das sich den BiTE[®]-Mechanismus zunutze macht. Blinatumomab hat in zahlreichen

klinischen Studien – bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen – erhebliche Verbesserungen hinsichtlich der Ansprechrate und des Überlebens sowie eine geringere Toxizität der Behandlung, die ggf. auch eine Reduktion der Polychemotherapie ermöglicht, gezeigt (1, 9, 11, 13, 26, 29, 30, 63-66). Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist unabhängig von Krankheitsstatus, Behandlungsphase, Chemotherapieregime, Ph-Status und MRD-Status (1, 9, 11, 13, 26, 29, 30, 64), wodurch gezeigt werden konnte, dass die Wirksamkeit von Blinatumomab bei Erkrankten mit unterschiedlichen 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 (67). 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 bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen frühzeitig unterbrochen werden, sodass diese Nebenwirkungen in der Regel auch ohne zusätzliche Behandlung rasch abklingen (36, 68) und eine Fortsetzung der Behandlung wieder möglich wird. Das überzeugende Sicherheitsprofil von Blinatumomab ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten von entscheidender Bedeutung.

Eine Immuntherapie mit Blinatumomab bietet gegenüber TKI einen alternativen Wirkmechanismus. Das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms bzw. der *BCR::ABL1*-Status haben keinen Einfluss auf den Wirkmechanismus von Blinatumomab. Dieses wirkt somit auch bei Versagen von TKI, selbst bei Vorliegen einer T315I-Mutation. Daher ist Blinatumomab auch bei TKI-Resistenz oder TKI-Intoleranz noch wirksam, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Damit ist Blinatumomab für Patientinnen und Patienten mit Ph+ B-Vorläufer-ALL, bei denen TKI versagt haben und keine alternativen Therapieoptionen bestehen, eine essenzielle Therapieoption. Mit Blinatumomab erhält diese Patientengruppe eine erneute Chance auf das Erreichen einer Remission. Für Erkrankte, bei denen die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung eine alloHSZT rechtfertigt, ist das Erreichen einer stabilen Remission Voraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT. Zudem ermöglicht Blinatumomab auch älteren Erkrankten, für die bisher häufig nur eine altersadaptierte palliative Therapie infrage kam, eine weitere Remission und damit die Möglichkeit, ein verlängertes Überleben mit besserer Lebensqualität zu erreichen.

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 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 Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen entspricht die Prävalenz der Inzidenz.

Die Systematik zur Berechnung der Inzidenz der Ph+ CD19+ B-Vorläufer-ALL orientiert sich an dem bereits im Rahmen der früheren Bewertungen von Blinatumomab herangezogenen und durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewerteten Algorithmus (69-76) und wurde entsprechend dem vorliegenden AWG aktualisiert und angepasst.

Literaturgestützte Herleitung der Inzidenz

Angesichts der eingeschränkten Verfügbarkeit von Registerdaten bzw. von Annahmen für die deutsche Bevölkerung beim Krankheitsbild der Erwachsenen mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen wurden für die Ermittlung der Inzidenz-Daten Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und weitere Daten der Leitlinien der DGHO, der ESMO und des NCCN herangezogen sowie zusätzlich Daten aus der Literatur, die mithilfe einer orientierenden Freihandrecherche ermittelt wurden (1, 11, 13, 47, 77, 78).

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 nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen

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 Patientinnen und Patienten der Altersgruppe ab 18 Jahren bereitgestellt (77) (Tabelle 3-4).

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

	2017		2018		2019		2020		2021	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
≥ 18 Jahre	244	342	253	353	237	339	236	311	225	304
Summe	586		606		576		547		529	
Quelle: (77)										

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

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

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

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

Eine weitere Spezifizierung innerhalb der B-Vorläufer-ALL erfolgt anhand des Ph-Status. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL tritt dieses Chromosom bzw. das korrespondierende Fusionstranskript *BCR::ABL1* mit einer Häufigkeit von 25 % bis 50 %

auf (1, 11). Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 93 bis 212 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 (79). Somit weisen fast alle erwachsenen B-ALL-Patientinnen und -Patienten (95 % bis 100 %) eine starke CD19-Expression auf (13, 78). Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 88 bis 212 Erwachsenen mit Ph+ CD19+ B-Vorläufer-ALL in Deutschland.

Bestimmung des Anteils an Erwachsenen mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen

Aufgrund des hohen Sterberisikos bei einer Ph+ B-Vorläufer-ALL kommen im Falle eines ersten Rezidivs – nach Anwendung eines TKI im Rahmen der Erstlinientherapie – nur etwa 25 % der Patientinnen und Patienten für eine weitere TKI-Behandlung infrage. Dies wird aus einer Studie von Abou Dalle abgeleitet, in der 25 % der Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Hyper-CVAD in Kombination mit einem TKI ein Rezidiv erlitten und eine Zweitlinientherapie erhielten. In dieser Studie erreichten 84 % der behandelten Personen eine zweite Remission, das mediane rezidivfreie Überleben betrug 10,5 Monate, und das 1- bzw. 2-Jahresüberleben 41 % bzw. 20 % (47). Somit ergeben sich 22 bis 53 Erkrankte mit einem ersten Rezidiv.

Aus Ermangelung von weiterführender Literatur wird näherungsweise davon ausgegangen, dass im Falle eines zweiten oder weiteren Rezidivs somit erneut etwa 25 % der Patientinnen und Patienten nach 2 vorangegangenen TKI-Behandlungen für eine Therapie mit Blinatumomab infrage kommen. Des Weiteren werden aufgrund der eingeschränkten Datenlage Erkrankte, die im Rahmen der vorangegangenen Behandlungen z. B. eine Therapie mit Tisagenlecleucel oder mit Inotuzumab ozogamicin erhielten, nicht in der Berechnung berücksichtigt.

Für Deutschland wird von einer Patientenzahl zwischen 6 bis 13 Erwachsenen mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen ausgegangen (vgl. Tabelle 3-5). Diese Zahlen sind aufgrund der in Schritt 4 beschriebenen nicht-Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die eine andere Therapie als eine TKI-Therapie erhielten, überschätzt.

Tabelle 3-5: Inzidenz der Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen bei Erwachsenen

	Inzidenz		% -Anteile	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Minimum	Maximum
<i>Erster Schritt</i>				
ALL, Datenjahre 2017 bis 2021, ≥ 18 Jahre ^a	529	606	-	-
<i>Zweiter Schritt</i>				
B-Vorläufer-ALL, ≥ 18 Jahre ^b	370	424	70 %	70 %
<i>Dritter Schritt</i>				
Ph+ B-Vorläufer-ALL, ≥ 18 Jahre ^c	93	212	25 %	50 %
Ph+ CD19+ B-Vorläufer-ALL, ≥ 18 Jahre ^d	88	212	95 %	100 %
<i>Vierter Schritt</i>				
Ph+ CD19+ B-Vorläufer-ALL, die im Falle eines ersten Rezidivs nach einer Erstlinientherapie mit TKI für eine weitere TKI-Behandlung infrage kommt ^e	22	53	25 %	
Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen^e	6	13	25 %	
a: ZfKD, 2024 (77), S. 1 (vgl. Tabelle 3-4)				
b: NCCN, 2026 (11), S. MS-5				
c: DGHO, 2026 (1), S. 20 ; NCCN, 2026 (11), S. MS-6, Table 1				
d: Hoelzer et al., 2024 (13), S. 16; Raponi et al., 2011 (78), S. 1.100				
e: Abou Dalle et al., 2019 (47), S. 3				
Quelle: (80)				

Fazit

Zwischen 2017 und 2021 waren in Deutschland laut Daten des ZfKD pro Jahr 529 bis 606 Erwachsene an einer ALL erkrankt. Ausgehend von diesen Fallzahlen entsprechen schätzungsweise jährlich **6 bis 13** Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen der Zielpopulation. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei dieser Zahl um eine Überschätzung der tatsächlichen Größe der Zielpopulation handelt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Blinatumomab	6 bis 13	5 bis 12 ^a
Die verwendeten Quellen sowie die zugehörigen Seitenzahlen sind in Tabelle 3-5 aufgeführt. a: 89,4 % Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt (81), S. 1; BMG (82), S. 76) Quelle: (80)		

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

Bei 74.610.805 Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im November 2025 (82) und 83.497.147 Einwohnern in Deutschland zum 30.09.2025 (81) resultiert ein Anteil von 89,4 % GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung. Auf dieser

Berechnungsgrundlage sind in Deutschland jährlich ca. 5 bis 12 Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen, innerhalb des GKV-Systems betroffen (vgl. Tabelle 3-6).

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

Wirkstoff (Vorgangsnummer)	Anwendungsgebiet gemäß- G-BA-Beschluss	GKV- Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß G-BA- Beschluss	Einordnungs- fähigkeit innerhalb des vorliegenden Anwendungs- gebiets [ja/nein]
Blinatumomab (2025-03-01-D-1179) (83)	„BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie“	160 bis 270	nein ^a
Tisagenlecleucel (2023-09-01-D-976) (84)	„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 ^b
Brexucabtagen- autoleucel / Autologe Anti-CD19-trans- duzierte CD3+ Zellen (2022-10-01-D-875) (85)	„Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“	ca. 81 bis 200	nein ^a
Blinatumomab (2021-02-01-D-610) (86)	„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	ja
Ponatinib (2020-06-01-D-554) (87)	„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	ca. 25 bis 195	nein ^b

Wirkstoff (Vorgangsnummer)	Anwendungsgebiet gemäß- G-BA-Beschluss	GKV- Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß G-BA- Beschluss	Einordnungs- fähigkeit innerhalb des vorliegenden Anwendungs- gebiets [ja/nein]
	klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.“		
Blinatumomab (2019-02-15-D-429) (88)	„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 ^a
Blinatumomab (2017-06-15-D-289) (89)	„BLINCYTO wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“	ca. 60 bis 170	nein ^a
Inotuzumab ozogamicin (2017-07-15-D-297) (90)	„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	nein ^b
a: Die Patientengruppe liegt außerhalb des vorliegenden AWG. b: Die Zielpopulation entspricht nur einem geringfügigen Anteil innerhalb des AWG und kann deshalb für einen Vergleich nicht herangezogen werden.			

Die Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen im AWG wurden geprüft und im Kontext des aktuellen AWG eingeordnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst. Es wurde ein früherer Nutzenbewertungsbeschluss nach § 35a SGB V im vorliegenden AWG mit der Vorgangsnummer 2021-02-01-D-610 (86) identifiziert. Hierbei handelt es sich um das Blinatumomab-Verfahren zur gleichen Population aus dem Jahr 2021.

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

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

Tabelle 3-8: Zeitlicher Verlauf der Inzidenz von ALL

	2017	2018	2019	2020	2021
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL					
Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre	586	606	576	547	529
Veränderung zum Vorjahr	-	+3 %	-5 %	-5 %	-3 %
Quellen: Tabelle 3-4 (77, 80)					

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+ r/r 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 (91-95). 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 sowie der stabilen Anzahl der GKV-Versicherten, die keine wesentlichen Veränderungen aufweisen, ist davon auszugehen, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation zu erwarten sind.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen	Kein Zusatznutzen	5 bis 12

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

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Anzahl der 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 [Abgerufen am: 29.01.2026]
10. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2021. Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter – S1 Leitlinie AWMF. Stand: 31.05.2021. [online] URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-014l_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2026. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026. Stand: 08.04.2026. [online] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf [Abgerufen am: 23.04.2026]
12. Eigendorff E, Hochhaus A 2015. Akute Leukämien des Erwachsenen. Der Pathologe. 36(5): 503-19. <http://dx.doi.org/10.1007/s00292-015-0087-y>
13. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N et al. 2023. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. Annals of oncology. 35(1): 15-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112>

14. Cooper SL, Brown PA 2015. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Clinics of North America*. 62(1): 61-73. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>
15. Hunger SP, Mullighan CG 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 373(16): 1541-52. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1400972>
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 [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. Novartis Europharm Limited 2025. Fachinformation Glivec® Filmtabletten (Imatinib). Stand der Information: Oktober 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/008242/glivec-r-filmtabletten> [Abgerufen am: 08.04.2026]
33. Incyte Biosciences Distribution B.V. 2026. Fachinformation Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten (Ponatinib). Stand: März 2026. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/014860/iclusig-r-15-mg-30-mg-45-mg-filmtabletten> [Abgerufen am: 08.04.2026]
34. Wermann WK, Gökbuget N 2018. Therapiestrategien bei Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie. Im Focus Onkologie 21 (3), S. 38–48.
35. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2025. Fachinformation SPRYCEL Filmtabletten (Dasatinib). Stand der Information: Mai 2025. . URL: <https://fi.b-ms.de/sprycel-filmtabletten> [Abgerufen am: 08.04.2026]
36. 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]
37. 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]
38. Novartis Pharma GmbH 2025. Fachinformation Kymriah® $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022124> [Abgerufen am: 08.04.2026]
39. American Cancer Society (ACS) 2025. Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) in Adults. URL: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia.html> [Abgerufen am: 09.02.2026]
40. Bassan R, Hoelzer D 2011. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 29(5): 532-43. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.30.1382>
41. Faderl S, O'Brien S, Pui CH et al. 2010. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. Cancer. 116(5): 1165-76. <http://dx.doi.org/10.1002/cnrcr.24862>

42. Gökbüget 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. Hourigan MJ, Goldstone AH 2011. Chapter 6: Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology. S. 77-87, in: Advani, Lazarus (Hg.), *Adult Acute Lymphocytic Leukemia*. Contemporary Hematology. Springer Science+Business Media.
44. Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F et al. 2010. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. *Cancer*. 116(24): 5568-74. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25354>
45. Jabbour E, Kantarjian HM, Aldoss I et al. 2024. Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 331(21): 1814-23. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2024.4783>
46. Short NJ, Jabbour E, Nasr LF et al. 2024. Characteristics and outcomes of patients with relapsed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after failure of a frontline ponatinib-containing therapy. *Am J Hematol*. 99(7): 1423-6. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.27329>
47. Abou Dalle I, Kantarjian HM, Short NJ et al. 2019. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 94(12): 1388-95. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25648>
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. Bernt KM, Hunger SP 2014. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol*. 4: 54. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2014.00054>
53. El Fakih R, Jabbour E, Ravandi F et al. 2017. Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Am J Hematol*. 93(2): 286-95. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24926>
54. Miller GD, Bruno BJ, Lim CS 2014. Resistant mutations in CML and Ph(+)ALL - role of ponatinib. *Biologics*. 8: 243-54. <http://dx.doi.org/10.2147/btt.S50734>
55. Zabriskie MS, Eide CA, Tantravahi SK et al. 2014. BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia. *Cancer Cell*. 26(3): 428-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2014.07.006>
56. Deangelo DJ 2012. Managing chronic myeloid leukemia patients intolerant to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood Cancer J*. 2(10): e95. <http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2012.30>

57. Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ 2011. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Definitions and clinical implications. *Cancer*. 117(4): 688-97. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25648>
58. Rea D 2015. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 94 Suppl 2: S149-58. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-015-2318-y>
59. Gainor JF, Chabner BA 2015. Ponatinib: Accelerated Disapproval. *Oncologist*. 20(8): 847-8. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0253>
60. Pasvolsky O, Leader A, Iakobishvili Z et al. 2015. Tyrosine kinase inhibitor associated vascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *Cardiooncology*. 1(1): 5. <http://dx.doi.org/10.1186/s40959-015-0008-5>
61. 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>
62. Benjamini O, Dumlaio TL, Kantarjian H et al. 2014. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 89(3): 282-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23624>
63. 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>
64. 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>
65. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M et al. 2018. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 131(14): 1522-31. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322>
66. 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>
67. 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>
68. 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>
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Blinatumomab (Akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Ablauf Befristung). Stand: 12.09.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1972/2017-06-15_%20Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-289.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Blinatumomab (akute lymphatische Leukämie: pädiatrische Patientinnen und Patienten) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 10.05.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2999/2019-02-15_Bewertung-

- Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Blinatumomab (akute lymphatische Leukämie: Erwachsene mit minimaler Resterkrankung) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 10.05.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2968/2019-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-429.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Blinatumomab (Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 28.04.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4454/2021-02-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab-D-610.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Blinatumomab (ALL mit Hochrisiko-Erstrezidiv: Kinder ≥ 1 bis < 18 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 27.10.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4991/2021-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_D-703.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Blinatumomab (rezidierte / refraktäre ALL, Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 27.05.2025 [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8490/2025-03-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_D-1177.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Blinatumomab (ALL, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 27.05.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8546/2025-03-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_D-1179.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Blinatumomab (ALL mit Hochrisiko-Erstrezidiv: Kinder ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr). Stand: 27.05.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8553/2025-03-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Blinatumomab_D-1178.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
77. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2024. ALL - Anzahl der Neuerkrankungen von 2017 bis 2021. Data on file.
78. 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>
79. 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>
80. Amgen GmbH 2026. Berechnung der Größe der Zielpopulation von Blinatumomab (BLINCYTO®) zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ r/r B-Vorläufer ALL. Data on file.

81. 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]
82. 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]
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Blinatumomab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert). Stand: 21.08.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7404/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1179.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiviert / refraktär, 0 ≤ 25 Jahre). Stand: 15.02.2024. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6478/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-976_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Brexucabtagen-Autoleucel (neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren). Stand: 16.03.2023. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5907/2023-03-16_AM-RL-XII_Brexucabtagen-Autoleucel_D-875_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiviert oder refraktär, Ph+ CD19+). Stand: 15.07.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4925/2021-07-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-610_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische Leukämie). Stand: 20.11.2020. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4549/2020-11-20_AM-RL-XII_Ponatinib_D-554_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten). Stand: 15.08.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3921/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). Stand: 7.12.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin. Stand: 18.01.2018. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3192/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
91. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 24.03.2021. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf [Abgerufen am: 14.03.2026]
92. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 31.03.2022. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf [Abgerufen am: 14.03.2026]
93. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2023. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 21.03.2023. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf [Abgerufen am: 14.03.2026]
94. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 07.05.2024. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf [Abgerufen am: 14.03.2026]
95. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 26.03.2025. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf [Abgerufen am: 14.03.2026]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥2 TKI und ohne alternative Behandlungsoption	In Zyklen ^{a, b}	2 Zyklen ^{a, b}	28 Tage pro Zyklus	56 Tage
			1 bis 3 weitere optionale Zyklen nach Erreichen der CR / CRh	28 Tage pro Zyklus	28 bis 84 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥2 TKI und ohne alternative Behandlungsoption ^c	In Zyklen ^{a, b}	2 Zyklen ^{a, b}	28 Tage pro Zyklus	56 Tage
			1 bis 3 weitere optionale Zyklen nach Erreichen der CR / CRh	28 Tage pro Zyklus	28 bis 84 Tage
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. a: 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 (1). b: Patienten, die eine komplette Remission (CR / CRh) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (1). c: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.					

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Blinatumomab

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

Erwachsene mit einer Ph+ CD19+ r/r B-Zell-Vorläufer-ALL, deren Behandlung mit mindestens 2 TKI fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben, können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu 2 Zyklen Blinatumomab erhalten.

Darüber hinaus können Erkrankte, die eine CR nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten (1).

Ein einzelner Behandlungszyklus besteht aus einer 28-tägigen Dauerinfusion (4 Wochen) (1). Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt. Für den Behandlungsmodus ergibt sich eine Spanne von 2 bis 5 Zyklen. Dies entspricht 56 bis 140 Behandlungstagen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Blinatumomab

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (gegebenen- falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht- medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer- ALL nach Versagen ≥2 TKI und ohne alternative Behandlungs- option	56 Tage (2 Zyklen) ^{a, b}	Tag 1 bis 7 von Zyklus 1: 9 µg/Tag (insgesamt 3 DSF) ^c ab Tag 8: 28 µg/Tag (1 DSF/Tag) (insgesamt 21 DSF) ^c	Zyklus 1: 24 DSF ab Zyklus 2: pro Zyklus 28 DSF Jahresverbrauch: 52 DSF
		28 bis 84 Tage (1 bis 3 optionale Zyklen) ^{a, b}	28 µg/Tag (1 DSF/Tag) (insgesamt 28 DSF pro Zyklus) ^c	28 DSF bis 84 DSF (optional)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer- ALL nach Versagen ≥2 TKI und ohne alternative Behandlungs- option ^d	56 Tage (2 Zyklen) ^{a, b}	Tag 1 bis 7 von Zyklus 1: 9 µg/Tag (insgesamt 3 DSF) ^c ab Tag 8: 28 µg/Tag (1 DSF/Tag) (insgesamt 21 DSF) ^c	Zyklus 1: 24 DSF ab Zyklus 2: pro Zyklus 28 DSF Jahresverbrauch: 52 DSF
		28 bis 84 Tage (1 bis 3 optionale Zyklen) ^{a, b}	28 µg/Tag (1 DSF/Tag) (insgesamt 28 DSF pro Zyklus) ^c	28 DSF bis 84 DSF (optional)
a: 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 (1).				
b: Patienten, die eine CR (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).				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
c: Für Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoption 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 (2). d: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Blinatumomab

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

Bei Erwachsenen mit einer Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL erfolgt die Behandlung mit Blinatumomab als Dauerinfusion über 2 bis 5 Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Für die Tage 1 bis 7 des ersten Zyklus beträgt die tägliche Dosis 9 µg/Tag (entsprechend 3 Durchstechflaschen [DSF] à 38,5 µg für die Tage 1 bis 7) (2). Ab Tag 8 beträgt die tägliche Dosis 28 µg/Tag (entsprechend 1 DSF pro Tag) (2). Der Jahresverbrauch pro Patientin bzw. Patient variiert abhängig von der Anzahl der Zyklen zwischen 52 DSF und 136 DSF. Bei der Berechnung des durchschnittlichen Verbrauchs wurde der entstehende Verwurf berücksichtigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Blinatumomab

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

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

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

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

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

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

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

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥2 TKI und ohne alternative Behandlungsoption	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Behandlung	1
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	1 je Gabe	52
				ggf. weitere 28 bis 84
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥2 TKI und ohne alternative Behandlungsoption ^b	Bereitstellung einer Infusionspumpe	1 je Behandlung	1
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	1 je Gabe	52
				ggf. weitere 28 bis 84
a: Blinatumomab ist ein Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (1)				
b: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.				

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Blinatumomab

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

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

Infusionspumpe

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

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

Prämedikation

Gemäß Fachinformation sollten Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Zell-Vorläufer-ALL, deren Behandlung mit mindestens 2 TKI fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben, 20 mg Dexamethason intravenös (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

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CD19⁺ r/r B-Vorläufer-ALL, deren Behandlung mit mindestens 2 TKI fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben, werden für die Induktionstherapie über die ersten beiden Behandlungszyklen 52 Infusionslösungen hergestellt. Gegebenenfalls werden bis zu weitere 84 Infusionslösungen hergestellt, falls Blinatumomab anschließend als Konsolidierungstherapie angewendet wird. Somit ergibt sich die Notwendigkeit der Herstellung von 52 (2 Zyklen) bis maximal 84 Infusionslösungen (3 Zyklen).

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Blinatumomab***

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

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

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

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

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

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

Da die Kosten für die Bereitstellung einer Infusionspumpe stark differieren und nicht öffentlich zugänglich sind, ist eine exakte Benennung der möglichen notwendigen GKV-Kosten nicht möglich. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten die im stationären Bereich verwendete Pumpe auch weiterhin in der ambulanten Versorgung nutzen.

Die Prämedikation wird im Rahmen der stationären Versorgung durch die entsprechende pauschale Vergütung gedeckt. Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass in der Regel keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoption	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoption ^a	Bereitstellung einer Infusionspumpe	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt.			
a: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoption	128.155,04 € bis 335.174,72 €	-	-	128.155,04 € bis 335.174,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach	128.155,04 € bis 335.174,72 €	-	-	128.155,04 € bis 335.174,72 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
	Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoption ^b				
a: Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt. b: Da Blinatumomab im vorliegenden AWG der Therapiestandard ist, entspricht Blinatumomab der ZVT. Quelle: (3)					

Zu bewertendes Arzneimittel

Blinatumomab

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, ergeben sich für die Therapie mit Blinatumomab für Erwachsene mit Ph⁺ CD19⁺ r/r B-Vorläufer-ALL, deren Behandlung mit mindestens 2 TKI fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben, Jahrestherapiekosten in Höhe von 128.155,04 € bis 335.174,72 € (2 bis 5 Zyklen).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Blinatumomab

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

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Ph+ CD19+ B-Vorläufer-ALL ist eine sehr seltene Erkrankung. Im AWG der Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen sind ca. 5 bis 12 Erwachsene umfasst (siehe Abschnitt 3.2.4). Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, besteht das primäre Behandlungsziel in einer Heilung der Erkrankung. Blinatumomab ist in dieser Indikation Therapiestandard, weswegen davon auszugehen ist, dass der Großteil aller Patientinnen und Patienten mit Blinatumomab behandelt wird. Es ist anzunehmen, dass die durchschnittliche Zyklenzahl laut Fachinformation unter der vorgesehenen maximalen Anzahl an Zyklen liegt, da einige Patientinnen und Patienten die Therapie vorzeitig beenden, z. B. aufgrund des Erhalts einer alloHSZT.

Kontraindikationen

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

Beschreibung der stationären und ambulanten Versorgungsanteile

Laut Fachinformation wird für die Behandlung der 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 weiteren Behandlungstage erfolgen in der Regel ambulant.

Für den Beginn aller folgenden Zyklen und für eine Wiederaufnahme der Behandlung (z. B. wenn die Behandlung für 4 oder mehr Stunden unterbrochen wird) wird die Überwachung durch eine medizinische Fachkraft oder ein stationärer Aufenthalt empfohlen (1).

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen

sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

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

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

Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien für Deutschland und Europa (4, 5).

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach

- Fristablauf). Stand: 07.12.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
3. Amgen GmbH 2026. Berechnung der Größe der Jahrestherapiekosten. Data on file.
 4. 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>
 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]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Anforderungen an die Diagnostik

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

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

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

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

Rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer-ALL

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

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

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

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

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

Dosisanpassungen für alle Indikationen

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

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

Stationärer Aufenthalt

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

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

Für den Beginn aller folgenden Zyklen und für eine Wiederaufnahme der Behandlung (z. B. wenn die Behandlung für 4 oder mehr Stunden unterbrochen wird) wird die Überwachung durch eine medizinische Fachkraft oder ein stationärer Aufenthalt empfohlen.

Art der Anwendung

BLINCYTO ist zur intravenösen Anwendung.

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

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

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

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

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

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

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

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

Wechsel von Infusionsbeuteln

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

Besondere Populationen***Ältere Patienten***

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Prämedikation und weitere Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung***Rezidierte oder refraktäre B Zell-Vorläufer-ALL***

Bei 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 ≥ 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 Mitgliedstaat mit der nationalen Zulassungsbehörde bezüglich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten sowie alle anderen Aspekten des Programms, abstimmen.

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

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

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

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

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

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

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

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
Toxizitäten im Zusammenhang mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten, die sich kürzlich einer HSZT unterzogen haben	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Antitumor-Therapien (einschließlich Bestrahlung)	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Immuntherapien	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels:	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
endokrinen Systems, und des Immunsystems	Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	
Nachfolgendes Rezidiv einer Leukämie bei Kindern einschließlich im ZNS	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Langzeit-Toxizität bei Kindern	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern	Es werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen. Weitere, über die Produktinformation hinausgehende Maßnahmen zur Risikominimierung: Rechtlicher Status des Arzneimittels: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.	Keine
Quelle: (3)		

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

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
Studie 20180130: Beobachtungsstudie zur näheren Charakterisierung der Langzeitsicherheit einschließlich entwicklungsrelevanter Aspekte, HSZT und sekundärer Malignität bei pädiatrischen Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL, die	<u>Primäre Ziele:</u> Schätzung der Inzidenz von neuro-psychomotorischen Entwicklungsstörungen, Störungen des endokrinen Systems, neurologischen Störungen, und Störungen des Immunsystems (einschließlich Auto-	HSZT-bedingte Toxizität bei Kindern Langzeit-Sicherheit und -Effektivität Entwicklungsstörungen bei Kindern, einschließlich des neurologischen Systems, des endokrinen Systems, und des	Laufend	Finales Protokoll: Q1 2020 Interim-Analysen: Alle zwei Jahre nach Start der Datenerhebung Abschließender klinischer Studienbericht: Q4 2038

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichts
entweder mit Blinatumomab oder Chemotherapie und anschließender Transplantation behandelt wurden Kategorie 1	immun-Erkrankungen und Impfversagen)	Immunsystems Nachfolgendes Rezidiv der Leukämie bei Kindern, einschließlich im ZNS Langzeit-Toxizität bei Kindern Entstehung sekundärer Malignome bei Kindern		
Studie 20150136: Nicht-interventionelle Unbedenklichkeits- prüfung zur Sicherheit und Wirksamkeit, sowie zum Gebrauch und zur klinischen Routinepraxis von Blinatumomab Kategorie 1	<u>Primäre Ziele:</u> Beschreibung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab in der routinemäßigen klinischen Praxis in europäischen Ländern durch Charakterisierung spezifischer unerwünschter Ereignisse (Zytokinfreisetzungs- Syndrom, neurologische Ereignisse, und opportunistische Infektionen) Beurteilung der Häufigkeit und der Arten von Medikationsfehlern mit Blinatumomab, die in Patientenakten identifiziert werden <u>Sekundäre Ziele:</u> Beurteilung der Inzidenz aller unerwünschter Ereignisse Beurteilung der Inzidenz von speziellen unerwünschten Ereignissen und allen unerwünschten Ereignissen aus dieser Studie in Patienten- Subgruppen, die durch demografische und	Neurologische Ereignisse einschließlich Immuneffektorzell- assoziiertes Neurotoxizitäts- syndrom (ICANS), opportunistische Infektionen, Zytokinfreisetzungs- Syndrom, Medikationsfehler, Anwendung bei Patienten, die sich kürzlich einer HSZT unterzogen haben, vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Antitumor- Therapien (einschließlich Bestrahlung), vor Kurzem erfolgte oder aktuell begleitende Behandlung mit anderen Immuntherapien, Langzeit-Sicherheit und -Effektivität	Laufend	Protokoll v1.1 vom 06. September 2016 Einreichung: 22. Januar 2016 Annahme des Draft-Protokolls am 02. September 2016 durch das Pharmaco- vigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Zwischenberichte: Der aktuellste Stand in Bezug auf den Einschluss wird in jedem PSUR / PBRER vorgelegt Jährliche Zwischenberichte werden zusammen mit dem entsprechenden PSUR / PBRER vorgelegt (beginnend mit PSUR / PBRER Nr. 3) Abschließender klinischer Studienbericht

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

Nicht zutreffend.