

# **Blinatumomab**

## **(B-ALL, refraktär oder rezidiert, Kinder und Jugendliche $\geq 1$ Monat)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on the 16th square.

### **DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A26-58

Version: 1.0

Stand: 27.08.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2325

DOI: 10.60584/A26-58

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Blinatumomab (B-ALL, refraktär oder rezidiert, Kinder und Jugendliche  $\geq$  1 Monat) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

29.05.2026

## Interne Projektnummer

A26-58

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-58>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0  
Fax: +49 221 35685-1  
E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)  
Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (B-ALL, refraktär oder rezidiert, Kinder und Jugendliche  $\geq 1$  Monat); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-58>.

**Schlagwörter**

Blinatumomab, Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie, Kind, Adoleszent, Nutzenbewertung

**Keywords**

Blinatumomab, Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Kind, Adoleszent  
Benefit Assessment

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Michael Schmidt
- Christiane Balg
- Anna-Lena Firle
- Deborah Ingenhag-Reister
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Dorothea Sow
- Corinna ten Thoren
- Frank Weber

# Inhaltsverzeichnis

|                 | Seite                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>        | <b>Hintergrund..... 1</b>                                                        |
| <b>1.1</b>      | <b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>                                     |
| <b>1.2</b>      | <b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>                                              |
| <b>1.3</b>      | <b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>                              |
| <b>1.4</b>      | <b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>                             |
| <b>Teil I:</b>  | <b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>                                                 |
| <b>Teil II:</b> | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b> |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Blinatumomab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Blinatumomab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, Cluster-of-Differentiation-19-positiver B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Blinatumomab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2026 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung

von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Teil I – Nutzenbewertung</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kapitel I 1                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>                                                                                                                                                                                               |
| Kapitel I 2 bis I 5                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>                                                                          |
| <b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Kapitel II 1 bis II 2                                                            | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul> |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.



## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

|                                                                      | Seite |
|----------------------------------------------------------------------|-------|
| I Tabellenverzeichnis .....                                          | I.3   |
| I Abkürzungsverzeichnis .....                                        | I.4   |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....                            | I.5   |
| I 2 Fragestellung.....                                               | I.11  |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....                    | I.14  |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....                                | I.15  |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....             | I.16  |
| I 6 Literatur .....                                                  | I.19  |
| I Anhang A Suchstrategien.....                                       | I.20  |
| I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ..... | I.21  |

# I Tabellenverzeichnis

|                                                                                 | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....                         | 3            |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Blinatumomab.....              | I.6          |
| Tabelle 3: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..... | I.9          |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Blinatumomab.....              | I.11         |
| Tabelle 5: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..... | I.16         |

# I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung         | Bedeutung                                                        |
|-------------------|------------------------------------------------------------------|
| ALL               | akute lymphatische Leukämie                                      |
| CD19 <sup>+</sup> | Cluster-of-Differentiation-19-positiv                            |
| G-BA              | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| GKV               | gesetzliche Krankenversicherung                                  |
| IQWiG             | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| Ph <sup>-</sup>   | Philadelphia-Chromosom-negativ                                   |
| pU                | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| RCT               | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB               | Sozialgesetzbuch                                                 |

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Blinatumomab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2026 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer ( $\text{Ph}^-$ ), Cluster-of-Differentiation-19-positiver ( $\text{CD19}^+$ ) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Blinatumomab (mehrsseitige Tabelle)

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist <sup>b</sup> | <p>individualisierte Therapie<sup>c, d, e</sup> unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel</li> <li>▪ einer systemischen Chemotherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin</li> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin<sup>f</sup></li> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon<sup>f</sup></li> <li>▫ Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid<sup>f</sup></li> <li>▫ Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC1]</li> <li>▫ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC2]<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Ara-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC3]<sup>f</sup></li> <li>▫ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF ± Idarubicin<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Mitoxantron, PEG-Asparaginase, Vincristin<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Vincristin</li> <li>▫ Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat</li> <li>▫ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF</li> <li>▫ Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin<sup>f</sup></li> </ul> </li> </ul> |

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Blinatumomab (mehrsseitige Tabelle)

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind gemäß G-BA Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommt. Es wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters getroffen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Die Evidenz zur Behandlung der refraktären / rezidierten ALL bei Kindern ist gemäß G-BA sehr limitiert. In der vorliegenden NCCN-Leitlinie für Kinder, welche die methodischen Anforderungen nicht ausreichend erfüllt und daher lediglich ergänzend in der Evidenzsynopse dargestellt wird, werden zur Behandlung der refraktären / rezidierten ALL unterschiedliche Therapieoptionen genannt. Neben Blinatumomab kommen laut NCCN-Leitlinie die CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel sowie verschiedene Chemotherapien grundsätzlich infrage. Hinsichtlich der Chemotherapien werden verschiedene Chemotherapieschemata benannt, wobei auf eine individualisierte Therapieentscheidung in Abhängigkeit des MRD-Status, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Allgemeinzustandes und des Alters hingewiesen wird.</p> <p>f. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist laut G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets der refraktären / rezidierten ALL bei Kindern im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>ALL: akute lymphatische Leukämie; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CD19*: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HC: High Risk Consolidation; MRD: minimale Resterkrankung; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; Ph<sup>-</sup>: Philadelphia-Chromosom-negativ</p> |                                             |

Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt Blinatumomab oder Tisagenlecleucel als Vergleichstherapie. Dies begründet er damit, dass Immuntherapien wie Blinatumomab oder Tisagenlecleucel die heute gängige Versorgungspraxis darstellen würden und die vom G-BA herangezogenen Chemotherapie-Kombinationstherapien keine leitlinienpräferierten Optionen darstellen würden.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Ergebnisse**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU weicht zwar von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, identifiziert jedoch gegenüber den von ihm benannten Vergleichstherapien ebenfalls keine relevante Studie.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab.



Tabelle 3: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                           | individualisierte Therapie <sup>c, d, e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel</li> <li>▪ einer systemischen Chemotherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin</li> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin<sup>f</sup></li> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon<sup>f</sup></li> <li>▫ Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid<sup>f</sup></li> <li>▫ Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC1]</li> <li>▫ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC2]<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Ara-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC3]<sup>f</sup></li> <li>▫ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF ± Idarubicin<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Mitoxantron, PEG-Asparaginase, Vincristin<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Vincristin</li> <li>▫ Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat</li> <li>▫ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF</li> <li>▫ Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin<sup>f</sup></li> </ul> </li> </ul> | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind gemäß G-BA Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommt. Es wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters getroffen.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                 |

Tabelle 3: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Die Evidenz zur Behandlung der refraktären / rezidierten ALL bei Kindern ist gemäß G-BA sehr limitiert. In der vorliegenden NCCN-Leitlinie für Kinder, welche die methodischen Anforderungen nicht ausreichend erfüllt und daher lediglich ergänzend in der Evidenzsynopse dargestellt wird, werden zur Behandlung der refraktären / rezidierten ALL unterschiedliche Therapieoptionen genannt. Neben Blinatumomab kommen laut NCCN-Leitlinie die CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel sowie verschiedene Chemotherapien grundsätzlich infrage. Hinsichtlich der Chemotherapien werden verschiedene Chemotherapieschemata benannt, wobei auf eine individualisierte Therapieentscheidung in Abhängigkeit des MRD-Status, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Allgemeinzustandes und des Alters hingewiesen wird.</p> <p>f. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist laut G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets der refraktären / rezidierten ALL bei Kindern im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>ALL: akute lymphatische Leukämie; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CD19<sup>+</sup>: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HC: High Risk Consolidation; MRD: minimale Resterkrankung; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; Ph<sup>-</sup>: Philadelphia-Chromosom-negativ</p> |                                             |                                                 |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2019 (pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Ph<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist) bzw. der abermaligen Erweiterung des Anwendungsgebiet 2025 auf pädiatrische Patientinnen und Patienten  $\geq 1$  Monat ab. Dort hatte der G-BA jeweils einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt. Bei diesen Bewertungen galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer ( $\text{Ph}^-$ ), Cluster-of-Differentiation-19-positiver ( $\text{CD19}^+$ ) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Blinatumomab (mehrsseitige Tabelle)

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit $\text{Ph}^-$ $\text{CD19}^+$ B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist <sup>b</sup> | <p>individualisierte Therapie<sup>c, d, e</sup> unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel</li> <li>▪ einer systemischen Chemotherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin</li> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin<sup>f</sup></li> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon<sup>f</sup></li> <li>▫ Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid<sup>f</sup></li> <li>▫ Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegasparginase/Erwiniasparaginase [HC1]</li> <li>▫ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparginase/Erwiniasparaginase [HC2]<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Ara-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparginase/Erwiniasparaginase [HC3]<sup>f</sup></li> <li>▫ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF <math>\pm</math> Idarubicin<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Mitoxantron, PEG-Asparaginase, Vincristin<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Vincristin</li> <li>▫ Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat</li> <li>▫ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF</li> <li>▫ Pegasparginase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin<sup>f</sup></li> </ul> </li> </ul> |

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Blinatumomab (mehrsseitige Tabelle)

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind gemäß G-BA Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommt. Es wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters getroffen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Die Evidenz zur Behandlung der refraktären / rezidierten ALL bei Kindern ist gemäß G-BA sehr limitiert. In der vorliegenden NCCN-Leitlinie [2] für Kinder, welche die methodischen Anforderungen nicht ausreichend erfüllt und daher lediglich ergänzend in der Evidenzsynopse dargestellt wird, werden zur Behandlung der refraktären / rezidierten ALL unterschiedliche Therapieoptionen genannt. Neben Blinatumomab kommen laut NCCN-Leitlinie die CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel sowie verschiedene Chemotherapien grundsätzlich infrage. Hinsichtlich der Chemotherapien werden verschiedene Chemotherapieschemata benannt, wobei auf eine individualisierte Therapieentscheidung in Abhängigkeit des MRD-Status, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Allgemeinzustandes und des Alters hingewiesen wird.</p> <p>f. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist laut G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets der refraktären / rezidierten ALL bei Kindern im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>ALL: akute lymphatische Leukämie; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CD19*: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HC: High Risk Consolidation; MRD: minimale Resterkrankung; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; Ph<sup>-</sup>: Philadelphia-Chromosom-negativ</p> |                                             |

Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt Blinatumomab oder Tisagenlecleucel als Vergleichstherapie. Dies begründet er damit, dass Immuntherapien wie Blinatumomab oder Tisagenlecleucel die heute gängige Versorgungspraxis darstellen würden und die vom G-BA herangezogenen Chemotherapie-Kombinationstherapien keine leitlinienpräferierten Optionen darstellen würden.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe hierzu Kapitel I 3). Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Blinatumomab (Stand zum 17.03.2026)
- bibliografische Recherche zu Blinatumomab (letzte Suche am 17.03.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Blinatumomab (letzte Suche am 20.03.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Blinatumomab (letzte Suche am 20.03.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Blinatumomab (letzte Suche am 12.06.2026),  
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Wie in Kapitel I 2 beschrieben, weicht der pU von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, identifiziert jedoch gegenüber den von ihm betrachteten Vergleichstherapien ebenfalls keine relevante Studie.

Der pU beschreibt ausschließlich in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 B die Zulassungsstudie MT103-205 [3] sowie die im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Ergebnisse aus der Studie TOWER und einer gepoolten historischen Kontrollkohorte [4]. Der pU zieht die in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 B beschriebenen Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Insgesamt liegen somit keine geeigneten Daten zum Vergleich von Blinatumomab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### **I 4    Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist <sup>b</sup> | individualisierte Therapie <sup>c, d, e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel</li> <li>▪ einer systemischen Chemotherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin</li> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin<sup>f</sup></li> <li>▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon<sup>f</sup></li> <li>▫ Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid<sup>f</sup></li> <li>▫ Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC1]</li> <li>▫ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC2]<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Ara-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC3]<sup>f</sup></li> <li>▫ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF ± Idarubicin<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Mitoxantron, PEG-Asparaginase, Vincristin<sup>f</sup></li> <li>▫ Dexamethason, Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Vincristin</li> <li>▫ Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat</li> <li>▫ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF</li> <li>▫ Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin<sup>f</sup></li> </ul> </li> </ul> | Zusatznutzen nicht belegt                       |



Tabelle 5: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind gemäß G-BA Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommt. Es wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters getroffen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>e. Die Evidenz zur Behandlung der refraktären / rezidierten ALL bei Kindern ist gemäß G-BA sehr limitiert. In der vorliegenden NCCN-Leitlinie [2] für Kinder, welche die methodischen Anforderungen nicht ausreichend erfüllt und daher lediglich ergänzend in der Evidenzsynopse dargestellt wird, werden zur Behandlung der refraktären / rezidierten ALL unterschiedliche Therapieoptionen genannt. Neben Blinatumomab kommen laut NCCN-Leitlinie die CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel sowie verschiedene Chemotherapien grundsätzlich infrage. Hinsichtlich der Chemotherapien werden verschiedene Chemotherapieschemata benannt, wobei auf eine individualisierte Therapieentscheidung in Abhängigkeit des MRD-Status, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Allgemeinzustandes und des Alters hingewiesen wird.</p> <p>f. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist laut G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets der refraktären / rezidierten ALL bei Kindern im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>ALL: akute lymphatische Leukämie; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CD19<sup>+</sup>: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HC: High Risk Consolidation; MRD: minimale Resterkrankung; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; Ph<sup>-</sup>: Philadelphia-Chromosom-negativ</p> |                                             |                                                 |

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2019 (pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Ph<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist) bzw. der abermaligen

Erweiterung des Anwendungsgebiet 2025 auf pädiatrische Patientinnen und Patienten  $\geq 1$  Monat ab. Dort hatte der G-BA jeweils einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt. Bei diesen Bewertungen galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. National Comprehensive Cancer Network. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, [online]. 2026 [Zugriff: 29.01.2026]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ped\\_all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf).
3. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2016; 34(36): 4381-4389. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301>.
4. Amgen. Blinatumomab (BLINCYTO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/468/#dossier>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| blinatumomab OR MT-103 OR MEDI-538 [Intervention/ Treatment] / Age: Child (birth-17)/ Study Phase: Phase 2, Phase 3, Phase 4, Not applicable |

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| blinatumomab* OR MT103 OR MT-103 OR (MT 103) OR MEDI-538 OR (MEDI 538) OR MEDI538 / Age Range: Under 18 |

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| blinatumomab, MT103, MT-103, MEDI-538, MEDI538 / Age group of participants: 0-17 years |

## **I Anhang B    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von BLINCYTO® entnommen.*

*Die Behandlung sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes begonnen werden, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist. Es sind keine über die ärztliche Routine hinausgehenden Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit ALL erforderlich.*

### **Anwendungsgebiet A, B und D**

*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) behandlungs-freies 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.*

*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.*

### **Anwendungsgebiet C**

*Patienten können 1 Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 weiteren Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie, erhalten. Ein einzelner Zyklus der Induktions- oder Konsolidierungstherapie von BLINCYTO umfasst 28 Tage (4 Wochen) einer intravenösen Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall (insgesamt 42 Tage).*

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

### **Anwendungsgebiet E**

*Kinder und Jugendliche mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL können 1 Zyklus der BLINCYTO-Therapie nach Induktions- und 2 Blöcken Konsolidierungschemotherapie erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion.*

*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.*

### **Anwendungsgebiet F**

*BLINCYTO wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe infundiert. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall. Patienten können bis zu 4 Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie erhalten.*

*Für die Behandlung der B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird ein stationärer Aufenthalt für die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.*

### **Dosisanpassung 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): Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.*

### **Überwachungsmaßnahmen**

*Patienten sollten hinsichtlich verschiedener Laborparameter (einschließlich Blutbild, Leberenzyme), bezüglich Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse (einschließlich des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms), Infektionen, Zytokin-freisetzungssyndrom, Infusionsreaktionen, Hämophagozytische Lymphohistiozytose / Immuneffektorzell-assoziiertes hämophagozytisches Lymphohistiozytose-ähnliches Syndrom, Tumorlyse-Syndrom (einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts), Pankreatitis und progressiver multifokaler Leukenzephalopathie überwacht werden.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                             | Seite        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>II Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                                         | <b>II.3</b>  |
| <b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                                       | <b>II.4</b>  |
| <b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                                                                                       | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b> | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>                                                    | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf .....</b>                                                                                                  | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>                                                         | <b>II.6</b>  |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....                                                                                            | II.6         |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....                                                                                               | II.10        |
| II 1.3.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten .....                                                                | II.11        |
| II 1.3.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....                                                                      | II.12        |
| <b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) .....</b>                                               | <b>II.13</b> |
| <b>II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch .....</b>                                                                                          | <b>II.14</b> |
| <b>II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>                                         | <b>II.15</b> |
| <b>II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....</b>                                                                         | <b>II.15</b> |
| <b>II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung .....</b>                                                                      | <b>II.17</b> |
| <b>II 2.5 Versorgungsanteile .....</b>                                                                                                      | <b>II.21</b> |
| <b>II 3 Literatur .....</b>                                                                                                                 | <b>II.22</b> |



## II Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                            | <b>Seite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....                                                                           | II.12        |
| Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige<br>Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ..... | II.17        |

## II Abbildungsverzeichnis

**Seite**

|                                                                                                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ..... | II.7 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|

## II Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung         | Bedeutung                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALL               | Akute lymphatische Leukämie                                                                                                                                                                                                                             |
| allo-HSCT         | Allogene Stammzelltransplantation                                                                                                                                                                                                                       |
| CD19 <sup>+</sup> | Cluster-of-Differentiation-19-positiv                                                                                                                                                                                                                   |
| DKKR              | Deutsches Kinderkrebsregister                                                                                                                                                                                                                           |
| G-BA              | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                                                                                                                                                                             |
| G-CSF             | Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor                                                                                                                                                                                                               |
| GKV               | gesetzliche Krankenversicherung                                                                                                                                                                                                                         |
| ICD-10-GM         | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation) |
| IQWiG             | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                                                                                                                                                        |
| KOF               | Körperoberfläche                                                                                                                                                                                                                                        |
| LDC               | Lymphozytendepletion                                                                                                                                                                                                                                    |
| NCCN              | National Comprehensive Cancer Network                                                                                                                                                                                                                   |
| Ph <sup>-</sup>   | Philadelphia-Chromosom-negativ                                                                                                                                                                                                                          |
| pU                | pharmazeutischer Unternehmer                                                                                                                                                                                                                            |

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) nachvollziehbar und plausibel dar.

Blinatumomab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die hier relevante Zielpopulation umfasst gemäß Fachinformation von Blinatumomab [1] pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer ( $\text{Ph}^-$ ), Cluster-of-Differentiation-19-positiver ( $\text{CD19}^+$ ) B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (allo-HSCT) rezidiert ist [1].

Gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird davon ausgegangen, dass von dem vorliegenden Anwendungsgebiet Personen umfasst sind, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommt.

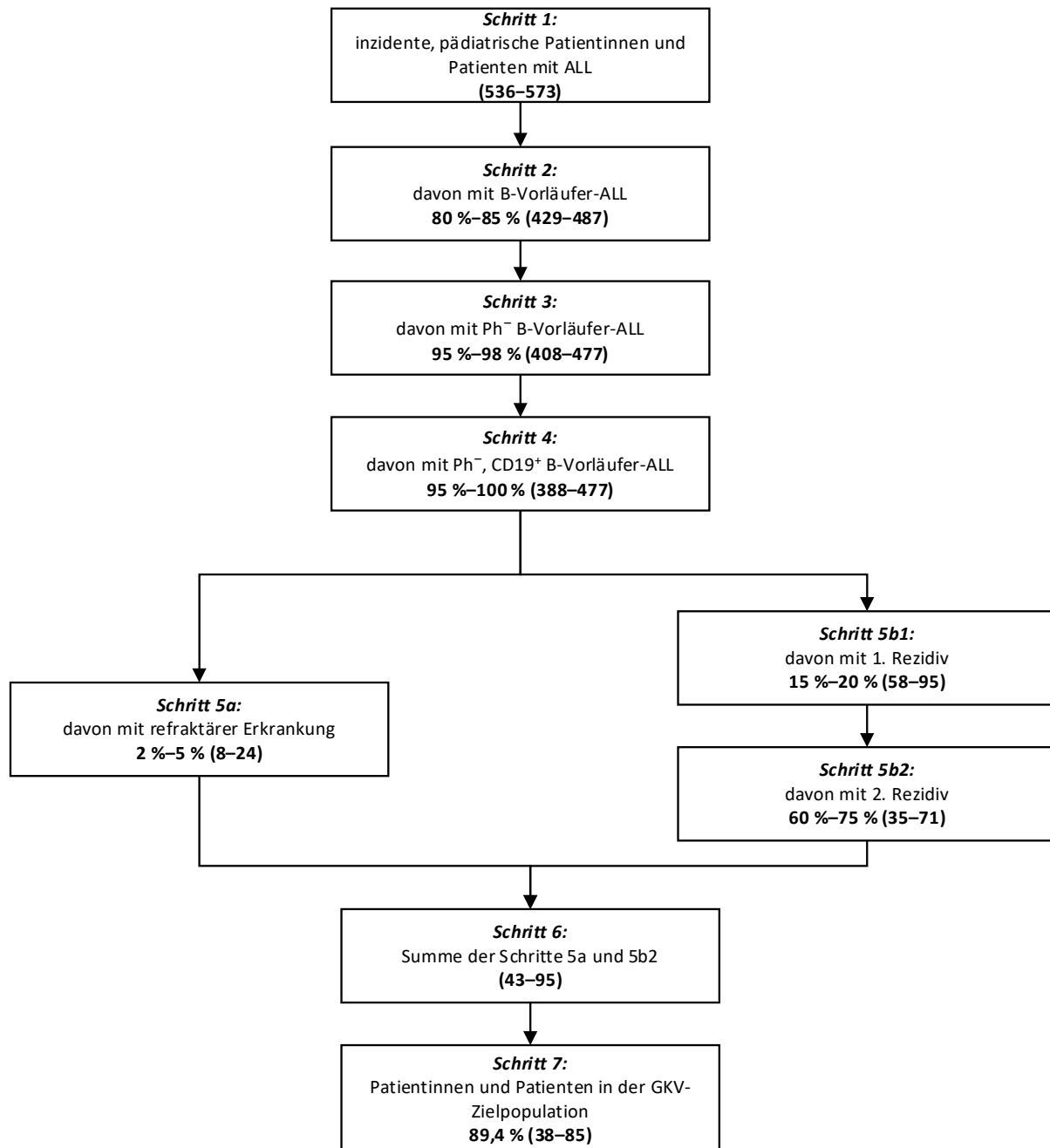
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt sich laut pU aus der erheblichen Verschlechterung der Prognose für Patientinnen und Patienten mit jedem Rezidiv. Zudem erfordere es im Hinblick auf Resistenzentwicklungen bei Patientinnen und Patienten mit refraktärer und oder rezidivierender Erkrankungen unter anderem therapeutische Strategien mit einem Wirkmechanismus, der sich von den etablierten zytotoxischen und / oder zytostatischen Ansätzen unterscheidet.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19<sup>+</sup>: Cluster-of-Differentiation-19-positiv, 10. Revision; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph<sup>-</sup>: Philadelphia-Chromosom-negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### Schritt 1: inzidente, pädiatrische Patientinnen und Patienten mit ALL

Als Ausgangspunkt zieht der pU eine Sonderauswertung des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) [2] heran, die laut seiner Aussage Fallzahlen zum Diagnosecode C91.0- (Akute lymphatische Leukämie) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und

verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) enthält. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen zur jährlichen Inzidenz ergibt sich den Angaben des pU zufolge für die Jahre 2020 bis 2024 eine Anzahl 536 bis 573 Patientinnen und Patienten mit ALL für die Altersgruppe von 0 bis  $< 18$  Jahren in Deutschland. Diese Anzahl legt der pU für die Altersgruppe von  $\geq 1$  Monat bis  $< 18$  Jahren zugrunde.

### **Schritt 2: pädiatrische Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL**

Für die Bestimmung des Anteils der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL setzt der pU eine Anteilsspanne von 80 % bis 85 % an, die er aus den Angaben in den Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) für Kinder mit Stand von August 2025 [3] sowie in 2 Übersichtsarbeiten [4,5] bildet. Er überträgt die Anteilswerte auf die Patientenzahlen aus Schritt 1 und ermittelt so eine Anzahl von 429 bis 487 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL im Alter von  $\geq 1$  Monat bis  $< 18$  Jahren.

### **Schritt 3: pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer-ALL**

Basierend auf Empfehlungen der NCCN zur ALL mit Stand von August 2025 und April 2026 [3,6] und einer der im vorangegangenen Schritt verwendeten Übersichtsarbeiten [5] geht der pU davon aus, dass zwischen 2 % und 5 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL eine Philadelphia-Chromosom-positive Krankheit aufweisen. Im Umkehrschluss setzt der pU in diesem Schritt eine Spanne von 95 % bis 98 % der Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup>-Erkrankung an.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 2 berechnet der pU eine Anzahl von 408 bis 477 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer-ALL.

### **Schritt 4: pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL**

Für die Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup> und CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL zieht der pU 2 Publikationen heran. Aus einer Übersichtsarbeit von Hoelzer et al. aus dem Jahr 2023, einem Update zu zielgerichteten Therapien bei der ALL [7], lässt sich eine Spanne von 95 % bis 100 % der Patientinnen und Patienten mit CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL entnehmen. Die zweite Publikation stellt eine Fallanalyse von Raponi et al. [8] dar. In dieser wurden 552 Fälle mit ALL zwischen den Jahren 2001 und 2009 an einem hämatologischen Zentrum in Italien untersucht. Alle Fälle mit B-Vorläufer-ALL (n = 451) wiesen eine Cluster-of-Differentiation-19-Expression auf [8].

Der pU wendet eine Anteilsspanne von 95 % bis 100 % auf die ermittelten Patientenzahlen in Schritt 3 an und errechnet so eine Spanne von 388 bis 477 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL.

**Schritt 5: pädiatrische Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung**

Die pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer refraktären oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidierten oder nach vorangegangener allo-HSZT rezidierten Erkrankung ermittelt der pU über 2 separate Herleitungswege:

- Herleitung der Patientengruppe mit einer refraktären Erkrankung im Rahmen der Erstlinientherapie (Schritt 5a) sowie
- Herleitung der Patientengruppe mit einem 2. Rezidiv (Schritte 5b1 und 5b2)

Dabei nimmt der pU keine gesonderte Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach allo-HSZT vor. Dies begründet er damit, dass eine allo-HSZT bei Kindern frühestens ab dem 1. Rezidiv angewendet werde. Laut pU sind Kinder, deren Erkrankung nach einer allo-HSZT erneut rezidiert, demnach von Schritt 5b2 (Patientengruppe mit einem 2. Rezidiv) umfasst.

***Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung bei Erstlinientherapie***

Für die Ermittlung des Anteils der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer refraktären Erkrankung zieht der pU 3 Publikationen [9-11] heran.

Einer Übersichtsarbeit von Bartram et al. aus dem Jahr 2012 [9] ist zu entnehmen, dass 95 % bis 98 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit ALL eine nachgewiesene komplette Remission innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Therapie erreichen [9]. Der pU geht im Umkehrschluss von einem Anteil von 2 % bis 5 % für Patientinnen und Patienten aus, die eine refraktäre Erkrankung aufweisen.

Zudem zieht er eine Publikation von Schrappe et al. [10] heran. Diese analysiert retrospektiv Studiendaten von 14 Studiengruppen, die im Zeitraum der Jahre 1985 bis 2020 insgesamt 44 017 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 18 Jahren mit ALL einschlossen. Von diesen sprachen in den ersten 4 bis 6 Wochen nach Therapiestart 1041 Patientinnen und Patienten nicht auf die Induktionschemotherapie an. Dies entspricht einem Anteil von 2,4 %. Zudem zieht der pU eine weitere Publikation von Sun et al. [11] heran, die den berichteten Anteil von Schrappe et al. zitiert.

Insgesamt setzt der pU eine Spanne von 2 % bis 5 % für Patientinnen und Patienten an, die eine refraktäre Erkrankung aufweisen. Übertragen auf die Patientenzahl aus Schritt 4 ergibt sich somit eine Anzahl von 8 bis 24 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist.

**Schritt 5b: Patientinnen und Patienten mit einem 2. Rezidiv**

In einem ersten Teilschritt (Schritt 5b1) setzt der pU zunächst auf Basis unterschiedlicher Literaturquellen [5,12-14] Anteilswerte der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem 1. Rezidiv von 15 % bis 20 % an. Für diesen Herleitungsschritt ergibt sich eine Spanne von 58 bis 95 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL und einem 1. Rezidiv.

In einem zweiten Teilschritt (Schritt 5b2) zieht der pU erneut die Publikation von Bartram et al. [9] heran. Dieser ist zu entnehmen, dass 80 % der Patientinnen und Patienten mit ALL in der 1. Remission verbleiben. Die übrigen 20 % erleiden Rezidive und die Heilungsrate liegt laut Bartram et al. bei 25 % bis 40 % [9]. Der pU legt scheinbar in einem Umkehrschluss zur Heilungsrate Anteilswerte von 60 % bis 75 % für Patientinnen und Patienten mit einem 1. Rezidiv, die im weiteren Krankheitsverlauf ein 2. Rezidiv aufweisen, zugrunde. Auf dieser Basis ermittelt er eine Anzahl von 35 bis 71 Patientinnen und Patienten.

**Schritt 6: Summe aus den Schritten 5a und 5b2**

Aus den Schritten 5a (Patientengruppe mit einer refraktären Erkrankung im Rahmen der Erstlinientherapie) und 5b2 (Patientengruppe mit einem 2. Rezidiv) ergibt sich somit insgesamt eine Spanne von 43 bis 95 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allo-HSCT rezidiert ist.

**Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,4 % [15,16] ermittelt der pU eine Anzahl von 38 bis 85 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2025.

**II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.

**Zu Schritt 1: pädiatrische Patientinnen und Patienten mit ALL**

Die Quelle des DKKR weist nicht wie vom pU in Modul 3 beschrieben die Fallzahlen zur ALL für die Jahre 2020 bis 2024 sondern die Fallzahlen zur lymphatischen Leukämie bis 2022 aus. Die lymphatische Leukämie umfasst neben der ALL auch weitere Leukämieformen, die im Verhältnis zur ALL jedoch nur eine geringe Fallzahl aufweisen [17]. Es ist somit zu erwarten, dass die zugrunde gelegten Fallzahlen in Schritt 1 für die ALL in der Größenordnung plausibel sind.



**Zu den Schritten 2 und 3:**

Zu den herangezogenen Anteilswerten in den Schritten 2 und 3 ist anzumerken, dass diese vorwiegend auf Sekundärliteratur basieren, bei der teilweise nicht zu entnehmen ist, wie die Anteilswerte ermittelt wurden.

**Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung**

Der pU bestimmt Patientinnen und Patienten mit einer refraktären Erkrankung ausschließlich gegenüber einer 1. Therapielinie (Schritt 5a). Die Zielpopulation umfasst jedoch zusätzlich Patientinnen und Patienten mit einer refraktären Erkrankung bei späteren Therapielinien (z. B. Therapie im Rahmen des 1. Rezidivs), sofern diese noch der hier relevanten Altersgruppe angehören. Zudem beziehen sich die herangezogenen Anteilswerte aus Schrappe et al. [10] nicht allein auf Patientinnen und Patienten mit B-Zell-ALL, sondern umfassen auch Patientinnen und Patienten mit einer T-Zell-ALL[10]. Die herangezogenen Angaben aus Bartram et al. [9] basieren auf Sekundärliteratur und es ist nicht zu entnehmen, wie diese ermittelt wurden.

In Schritt 5b2 bleibt unklar, ob sich der herangezogene Anteilswert ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit einem 2. Rezidiv oder auch auf spätere Rezidive bezieht. Die Zielpopulation umfasst grundsätzlich Patientinnen und Patienten mit späteren Rezidiven, sofern diese noch der hier relevanten Altersgruppe angehören. Zudem basieren die Angaben in Schritt 5b1 und 5b2 auf Sekundärliteratur. Dies ist generell mit Unsicherheit behaftet. Dabei ist gleichzeitig unklar, ob der vom pU zugrunde gelegten Anteilswert für ein 2. Rezidiv (Schritt 5b2), der augenscheinlich über einen Umkehrschluss einer Heilungsrate ermittelt wird, gegebenenfalls auch Patientinnen und Patienten mit Refraktärität bei späteren Therapielinien und Verstorbene aufgreift.

**Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Dieselbe Zielpopulation wurde bereits aufgeteilt in 2 Teilpopulationen in 2 vorangegangenen Verfahren zu Blinatumomab ermittelt: Im Jahr 2019 für die Altersgruppe von 1 Jahr bis < 18 Jahren mit einer Anzahl von 34 bis 79 Patientinnen und Patienten [18] und im Jahr 2025 für die Altersgruppe von  $\geq 1$  Monat bis < 1 Jahr mit < 1 Patientin oder Patient [19]. Die jeweilige Anzahl wurde als unsicher [18] beziehungsweise als in der Größenordnung plausibel eingeschätzt [19]. Die nun ermittelte Patientenanzahl von 38 bis 85 liegt in einem ähnlichen Bereich.

**II 1.3.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU erwartet unter Berücksichtigung der Daten der gesonderten Auswertung des DKKR [2] für die Inzidenz der ALL in den Jahren 2020 bis 2024 (siehe Schritt 1) sowie einer stabilen Anzahl der GKV-Versicherten keine wesentlichen Änderungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den kommenden 5 Jahren.

### II 1.3.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie                                                                                                                                                                                                    | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blinatumomab                                                                                                                                                                                                                               | pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph <sup>-</sup> , CD19 <sup>+</sup> B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist | 38–85                                              | Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fehlende Nachvollziehbarkeit von Angaben in herangezogener Sekundärliteratur</li> <li>▪ Unklarheit über den Einschluss von Verstorbenen und Patientinnen und Patienten mit Refraktärität ab der 2. Therapielinie</li> </ul> |
| a. Angaben des pU<br>ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19 <sup>+</sup> : Cluster-of-Differentiation-19-positiv; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph <sup>-</sup> : Philadelphia-Chromosom-negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für Blinatumomab benannt:

individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Tisagenlecleucel,
- eine systemische Chemotherapie mit
  - Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin,
  - Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin,
  - Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon,
  - Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid,
  - Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF),
  - Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC1],
  - Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC2],
  - Dexamethason, ARA-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC3],
  - Cytarabin, Fludarabin, G-CSF  $\pm$  Idarubicin,
  - Dexamethason, Mitoxantron, PEG-Asparaginase, Vincristin,
  - Dexamethason, Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Vincristin,
  - Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat,
  - L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF,
  - Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin.

Der pU macht in Modul 3 B ausschließlich Angaben zu Tisagenlecleucel, welche nachfolgend kommentiert werden. Zu den weiteren Optionen der oben genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU hingegen keine Angaben. Stattdessen macht er auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kostenangaben zu Blinatumomab, da dies im vorliegenden Anwendungsgebiet den Therapiestandard darstelle. Die nachfolgenden Kommentare zu den

Angaben des pU zu Blinatumomab beziehen sich ausschließlich auf Blinatumomab als zu bewertende Therapie.

## II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Gemäß Fachinformation können Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet 2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab erhalten [1]. Ein Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Intervall [1]. Des Weiteren können Patientinnen und Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Zyklen erreichen, auf Grundlage einer Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen als Konsolidierungstherapie erhalten [1]. Der pU setzt für die Darstellung der Jahrestherapiekosten eine Spanne von 2 bis 5 Zyklen an. Dies ist nachvollziehbar.

Für die Untergrenze legt der pU die Angaben der Fachinformation für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht  $< 45$  kg zugrunde. Dabei wird Blinatumomab als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von jeweils  $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  (Tage 1 bis 7 im 1. Zyklus) bzw.  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  (alle weiteren Behandlungstage) angewendet [1]. Für diese Patientengruppe richtet sich der Verbrauch von Blinatumomab nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße für unter 1-Jährige gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 [20] zugrunde. Es ergibt sich eine KOF von  $0,36 \text{ m}^2$ . In der Tabelle der Fachinformation mit Angaben zur Anzahl an benötigten Durchstechflaschen von Blinatumomab in Abhängigkeit der KOF ist die ermittelte KOF von  $0,36 \text{ m}^2$  nicht aufgeführt [1]. Laut Fachinformation wurde die Sicherheit der Anwendung von Blinatumomab bei einer KOF von weniger als  $0,4 \text{ m}^2$  nicht nachgewiesen [1].

Für die Obergrenze zieht der pU die Angaben zur Dosierung bei einem Körpergewicht von  $\geq 45$  kg heran. Dies entspricht der Dosierung von Jugendlichen von 17 bis unter 18 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von  $67 \text{ kg}$  gemäß den Mikrozensusdaten [21]. Er gibt korrekt an, dass Blinatumomab gemäß Fachinformation im 1. Behandlungszyklus für die Behandlungstage 1 bis 7 mit einer Dosierung von  $9 \mu\text{g}/\text{Tag}$  und für die Behandlungstage 8 bis 28 des 1. Behandlungszyklus sowie für alle weiteren Behandlungstage der nachfolgenden Behandlungszyklen in einer Dosierung von  $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$  angewendet wird [1].

Der pU legt eine Gesamtanzahl von 15 bis 136 Durchstechflaschen mit je  $38,5 \mu\text{g}$  Blinatumomab zugrunde. Für die untere Grenze zieht der pU hierbei ausschließlich die benötigte Anzahl an Durchstechflaschen für eine Induktionstherapie (2 Behandlungszyklen) für die empfohlene Dosierung ( $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  bzw.  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ ) und für die geringstmögliche KOF von  $0,4 \text{ m}^2$  bis  $0,49 \text{ m}^2$  aus der oben erwähnten Tabelle der Fachinformation [1] heran. Für die obere Grenze entspricht die Angabe des pU der Anzahl an benötigten Durchstechflaschen für die empfohlene Dosierung von ( $9 \mu\text{g}/\text{Tag}$  bzw.  $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ ) für ein

Körpergewicht ab 45 kg in der Induktionstherapie und einer angeschlossenen Konsolidierungstherapie mit 3 Zyklen (insgesamt 5 Behandlungszyklen).

Für Tisagenlecleucel gibt der pU korrekt gemäß Fachinformation an [22], dass der Wirkstoff jeweils als 1-malige Infusion verabreicht wird. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tisagenlecleucel entsprechen der Fachinformation [22]. Demnach wird Tisagenlecleucel bei Kindern und Jugendlichen gewichtsabhängig verabreicht.

## **II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Blinatumomab und Tisagenlecleucel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2026 wieder. Für Tisagenlecleucel setzt der pU den Klinikeinkaufspreis an und veranschlagt in Übereinstimmung mit der Lauer-Taxe keine Mehrwertsteuer.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2026 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [23] hat die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ den Neue-Untersuchungs-und-Behandlungsmethoden(NUB)-Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2026 krankenhaushausindividuelle NUB-Entgelte für die Kosten von Tisagenlecleucel vereinbart werden können.

## **II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Blinatumomab gibt der pU an, dass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch die Bereitstellung einer Infusionspumpe anfallen. Er berücksichtigt diese jedoch nicht, da seiner Ansicht nach eine Darstellung der Kosten für die Infusionspumpe aufgrund nicht öffentlich zugänglicher Kauf- und Leasingverträge nicht möglich sei.

Für Tisagenlecleucel setzt der pU Kosten zu der gemäß Fachinformation [22] zu verabreichenden Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid und Fludarabin als Obergrenze an. Das Ansetzen dieser Leistungen ist für den Fall einer ambulanten Durchführung einer LDC nachvollziehbar und die Kosten sind in der Größenordnung plausibel. Zudem ermittelt der pU Kosten für eine alternative Chemotherapie zur LDC mit Cytarabin und Etoposid als Untergrenze. Diese wird laut Fachinformationen jedoch nur für bestimmte Patientengruppen empfohlen und daher nicht bewertet.

Gemäß den Fachinformationen von Tisagenlecleucel [22] muss vor der Entnahme von Zellen ein Screening der Patientinnen und Patienten auf das Hepatitis-B-Virus, das Hepatitis-C-Virus sowie das humane Immundefizienzvirus erfolgen. Dies wird vom pU jedoch nicht berücksichtigt. Zudem können Kosten für die Verabreichung der Infusion entstehen, die der pU ebenfalls nicht veranschlagt.

Es fallen zudem Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen für Blinatumomab bzw. für die Wirkstoffe der zu verabreichenden Chemotherapie zur LDC im Falle einer ambulanten Gabe bei Tisagenlecleucel gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt.

Im Rahmen einer stationären Gabe der CAR-T-Zellen fallen Kosten an, die anhand einer diagnosebezogenen Fallgruppe (DRG) abgerechnet werden können. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC. Es kann zusätzlich zum DRG-Erlös sowie den krankenhausindividuellen NUB-Entgelten für die Kosten der Arzneimittel (siehe Abschnitt II 2.2) ein krankenhausindividuelles Entgelt für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2026-220 [24]) vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt. Insgesamt können somit die Kosten abweichen.

## II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Arznei-mittel-kosten in €         | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € | Jahres-therapie-kosten in €       | Kommentar                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertende Therapie</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                   |                                                      |                                                           |                                   |                                                                                                                                                                                       |
| Blinatumomab                                                                     | pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph <sup>-</sup> , CD19 <sup>+</sup> B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist | 36 967,80–335 174,72 <sup>a</sup> | 0 <sup>a</sup>                                       | 0 <sup>a</sup>                                            | 36 967,80–335 174,72 <sup>a</sup> | Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. |

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                                                                                                                 | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Arznei-mittel-kosten in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € | Jahres-therapie-kosten in €                         | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: individualisierte Therapie unter Auswahl von</b>                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                           |                                                      |                                                           |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Tisagenlecleucel                                                                                                                                                                                                 | pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph <sup>-</sup> , CD19 <sup>+</sup> B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist | 239 000 ,00 <sup>a</sup>  | 161,76 <sup>b</sup> –919,88 <sup>a,c</sup>           | 0 <sup>a</sup>                                            | 239 161,76 <sup>b</sup> –239 919,88 <sup>a, c</sup> | Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Untergrenze der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen umfasst eine Chemotherapie zur LDC, die nur für bestimmte Patientengruppe empfohlen wird. Zudem fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe (im Rahmen der LDC) an, die der pU nicht veranschlagt. Im Rahmen einer stationären Gabe können die Jahrestherapiekosten abweichen. |
| <b>eine systemische Chemotherapie mit</b>                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                           |                                                      |                                                           |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin<br><br>Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin | pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph <sup>-</sup> , CD19 <sup>+</sup> B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist | keine Angaben             |                                                      |                                                           |                                                     | Der pU macht keine Angaben.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |



Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Arznei-mittel-kosten in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € | Jahres-therapie-kosten in € | Kommentar                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon<br>Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid<br>Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF<br>Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegasparginase/ Erwiniaasparaginase [HC1]<br>Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparginase/ Erwiniaasparaginase [HC2]<br>Dexamethason, ARA-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparginase/ Erwiniaasparaginase [HC3]<br>Cytarabin, Fludarabin, G-CSF $\pm$ Idarubicin | pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph <sup>-</sup> , CD19 <sup>+</sup> B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist (Fortsetzung) | keine Angaben             |                                                      |                                                           |                             | Der pU macht keine Angaben. |

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Arznei-mittel-kosten in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € | Jahres-therapie-kosten in € | Kommentar                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Dexamethason, Mitoxantron, PEG-Asparaginase, Vincristin<br>Dexamethason, Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Vincristin<br>Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat<br>L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF<br>Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph <sup>+</sup> , CD19 <sup>+</sup> B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist (Fortsetzung) | keine Angaben             |                                                      |                                                           |                             | Der pU macht keine Angaben. |
| a. Angaben des pU<br>b. Kosten unter Berücksichtigung einer alternativen Chemotherapie zur LDC aus Cytarabin und Etoposid bei Patientinnen und Patienten mit bekannter hämorrhagischer Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kurzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid<br>c. Kosten unter Berücksichtigung einer Chemotherapie zur LDC aus Cyclophosphamid und Fludarabin<br><br>ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19 <sup>+</sup> : Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDC: Lymphozytendepletion; Ph <sup>+</sup> : Philadelphia-Chromosom-negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                           |                                                      |                                                           |                             |                             |

## II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass davon auszugehen sei, dass der Großteil aller Erkrankten der Zielpopulation eine Therapie mit Blinatumomab erhält. Zudem gibt er an, dass für den Behandlungsbeginn ein stationärer Aufenthalt für die ersten 9 Tage des 1. Zyklus und die ersten 2 Tage des 2. Zyklus gemäß der Fachinformation [1] empfohlen wird. Alle weiteren Behandlungstage erfolgen seiner Angabe nach in der Regel ambulant. Er macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen.

## II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Amgen Europe. Fachinformation BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (Blinatumomab). Stand: November 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf>.
2. Deutsches Kinderkrebsregister. Lymphatische Leukämien 2015-2024. Data on file. 2025.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026 [online]. 2025 [Zugriff: 29.01.2026]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ped\\_all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf).
4. Cooper SL, Brown PA. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62(1): 61-73. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>.
5. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015; 373(16): 1541-1552. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026 [online]. 2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf).
7. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Oncol* 2023; 35(1): 15-28. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112>.
8. Raponi S, Maria SDP, Stefania I et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(6): 1098-1107. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.559668>.
9. Bartram CR, Schrauder A, Kohler R et al. Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(40): 652-658. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0652>.
10. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1371-1381. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110169>.
11. Sun W, Malvar J, Sposto R et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia* 2018; 32(11): 2316-2325. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0094-0>.

12. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120(14): 2807-2816. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>.
13. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(9): 843-854. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987>.
14. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica* 2016; 101(1): 68-76. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.131680>.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - November 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte>.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stichtag 30.09.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>.
17. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht; Annual Report 2022 (1980-2021) [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: [https://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkr/pdf/jb/jb2022/JB\\_2022\\_final.pdf](https://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkr/pdf/jb/jb2022/JB_2022_final.pdf).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (akute lymphatische Leukämie – pädiatrische Patientinnen und Patienten); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g19-07\\_blinatumomab\\_all-paediatrische-patientinnen-und-patienten\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g19-07_blinatumomab_all-paediatrische-patientinnen-und-patienten_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (rezidierte / refraktäre ALL, Kinder  $\geq 1$  Monat und  $< 1$  Jahr); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-07>.
20. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.

21. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2021 [online]. 2024 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.
22. Novartis Pharma. Fachinformation Kymriah  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: September 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022124>.
23. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2026: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2026 [Zugriff: 26.06.2026]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/18840/file/Aufstellung%20Informationen NUB DRG 2026.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/18840/file/Aufstellung%20Informationen%20NUB%20DRG%202026.pdf).
24. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 4 Krankenhausfinanzierungsgesetz; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 7 Krankenhausfinanzierungsgesetz; Pflegeerlöskatalog gemäß Paragraf 17b Absatz 4 Satz 5 Krankenhausfinanzierungsgesetz; aG-DRG-Version 2026 und Pflegeerlöskatalog 2026 [online]. 2025 [Zugriff: 26.06.2026]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/17862/file/Fallpauschalenkatalog 2026 2025-11-19a.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/17862/file/Fallpauschalenkatalog_2026_2025-11-19a.pdf).