Blinatumomab (B-ALL, neu diagnostiziert, Konsolidierungstherapie)

Addendum zum Projekt A26-61 (Dossierbewertung)

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-123 Version: 1.0 Stand: 30.10.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2392

DOI: 10.60584/A26-123

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Blinatumomab (B-ALL, neu diagnostiziert, Konsolidierungstherapie) – Addendum zum Projekt A26-61

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.10.2026

Interne Projektnummer

A26-123

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-123

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
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (B-ALL, neu diagnostiziert, Konsolidierungstherapie); Addendum zum Projekt A26-61 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-123.

Schlagwörter

Blinatumomab, Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie, Nutzenbewertung, NCT02003222

Keywords

Blinatumomab, Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Benefit Assessment, NCT02003222

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Haubenreich
- Moritz Felsch
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Barbara Spix

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis v
Abbildungsverzeichnis vi
Abkürzungsverzeichnis vii
1 Hintergrund 1
2 Bewertung 2
2.1 Studiencharakteristika 2
2.2 Ergebnisse 11
2.2.1 Dargestellte Endpunkte 11
2.2.2 Verzerrungspotenzial 16
2.2.3 Ergebnisse 18
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 21
2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse 22
3 Literatur 23
Anhang A Angaben zur 1. Therapie nach der Konsolidierungsphase 25
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven 26
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen 27

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie 3

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie 4

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie 7

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie 10

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie 12

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie 17

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie 19

Tabelle 8: Angaben zur 1. Therapie nach der Konsolidierungsphase – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie 25

Tabelle 9: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie 27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 26
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes der Studie E1910 26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ARR	absolute Risikoreduktion
CAR	Chimeric-Antigen-Receptor
$CD19^+$	Cluster-of-Differentiation-19-positiv
CR	komplette Remission
CRi	komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung
CTCAE	Common Terminlogy Criteria for Adverse Events
CTEP-AERS	Cancer Therapy Evaluation Program-Adverse Event Reporting System
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult ALL
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRD	minimale Resterkrankung
NCI	National Cancer Institute
OR	Odds Ratio
Ph^-	Philadelphia-Chromosom-negativ
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RFS	Relapse-free Survival (rezidivfreies Überleben)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ZNS	Zentralnervensystem

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.10.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-61 (Blinatumomab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier:

- Auswertung der Studie E1910

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem GBA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

2 Bewertung

Der pU hat in seinem Dossier [2] die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) E1910 [3-5] zum Vergleich von Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie im Rahmen der Konsolidierungstherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph^-), $CD19^+$ B-Zell-Vorläufer-akuter-lymphatischer-Leukämie(ALL) vorgelegt. Die Studie E1910 wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Vergleichstherapie weder eine individualisierte Therapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA abbildet noch einer der vom GBA festgelegten Optionen entspricht (zur ausführlichen Begründung siehe Nutzenbewertung A26-61 [1]). Darüber hinaus wurde in der Nutzenbewertung beschrieben, dass das im Vergleichsarm der Studie E1910 eingesetzte Chemotherapie-Protokoll auch nicht mit den in Deutschland etablierten Therapieempfehlungen der German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) übereinstimme, bspw. in Bezug auf die eingesetzten Wirkstoffe und Anzahl der Konsolidierungszyklen. Gemäß Aussagen der Kliniker in der Anhörung [6] bestehe das Therapiekonzept im vorliegenden Anwendungsgebiet – bezogen auf den Chemotherapie-Backbone – jedoch grundsätzlich aus der Abfolge mehrerer Chemotherapieblöcke, die aus unterschiedlichen Wirkstoffen zusammengesetzt seien. Hierbei sei die genaue Abfolge, Anzahl und Zusammensetzung der Blöcke wenig entscheidend, sodass das eingesetzte Chemotherapieprotokoll auch mit Blick auf das GMALL-Protokoll als hinreichend intensiv betrachtet werden könne. Nachfolgend wird auftragsgemäß die Studie E1910 dargestellt und bewertet.

2.1 Studiencharakteristika

Die Studien- und Interventionscharakteristika sowie eine Abbildung des Studiendesigns der Studie E1910 sind der Dossierbewertung A26-61 [1] zu entnehmen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten der Studie E1910 für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
E1910	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ maximal bis zu 10 Jahre nach Start der Studienbehandlung oder bis zum Tod
Morbidität	
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	▪ maximal bis zu 10 Jahre nach Start der Studienbehandlung oder bis zum Tod
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen[a]	▪ bis zu 30 Tage nach der letzten Studiendosis (der Konsolidierung bzw. alloHSZT)

a. SUEs und schwere Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3), die potenziell im Zusammenhang mit der Behandlung stehen könnten, wurden darüber hinaus erhoben.

alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind in der Studie E1910 systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zu 30 Tage nach der letzten Studiendosis erhoben wurden. Schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere Infektionen (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3), die potenziell im Zusammenhang mit der Behandlung stehen könnten, wurden gemäß Studienplanung dagegen über einen längeren Zeitraum erhoben.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass auch die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie E1910.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie** **N = 152**	**Chemotherapie** **N = 134**
E1910		
Alter [Jahre], MW (SD)	50 (11)	50 (12)
Altersgruppe [Jahre], n (%)		
< 55 Jahre	92 (61)	76 (57)
≥ 55 Jahre	60 (39)	58 (43)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	48 / 52
Abstammung, n (%)		
asiatisch	4 (3)	2 (1)
schwarz / afroamerikanisch	12 (8)	5 (4)
weiß	117 (77)	110 (82)
andere[a]	19 (13)[b]	17 (13)[b]
ECOG-PS, n (%)		
0	57 (38)	49 (37)
1	87 (57)	81 (60)
2	8 (5)	4 (3)
Ergebnisse Knochenmarkbiopsie, n (%)		
Knochenmarkbeteiligung	10 (7)	1 (< 1)
keine Knochenmarkbeteiligung	137 (90)	132 (99)
unbestimmt	5 (3)	1 (< 1)
Anteil der Blasten im Knochenmark [%], MW (SD)	1,3 (1,1)	1,3 (1,3)
minimale Resterkrankung (MRD), n (%)		
positiv (≥ 0,01 %)	40 (26)	22 (16)
negativ (< 0,01 %)	112 (74)	112 (84)
CD20-Status, n (%)		
positiv	56 (37)	49 (37)
negativ	39 (26)	29 (22)
nicht erhoben	57 (38)	56 (42)
Rituximab Verwendung, n (%)		
ja	42 (28)	39 (29)
nein	53 (35)	39 (29)
nicht erhoben	57 (38)	56 (42)
Absicht eine alloHSZT zu erhalten, n (%)		
ja	56 (37)	50 (37)
nein	96 (63)	84 (63)
Therapieabbruch, n (%)[c]	53 (35)	58 (43)
Studienabbruch, n (%)[d]	37 (24)	63 (47)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie** **N = 152**	**Chemotherapie** **N = 134**
a. umfassen indigene Bevölkerung Amerikas einschließlich Alaskas und indigene Bevölkerung Hawaiis einschließlich weiterer pazifischer Inseln, unbekannt und andere b. eigene Berechnung c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten bzw. zugeteilten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (6 % vs. 16 %), UEs (9 % vs. 4 %). Darüber hinaus haben 3 % vs. 4 % der Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen und 62 % vs. 52 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 4 % vs. Kontrollarm: 3 %). d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten bzw. zugeteilten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligung (4 % vs. 5 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 20 % vs. Kontrollarm: 40 %). alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD20: B-Lymphozyten-Antigen CD20; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; m: männlich; MRD: minimale Resterkrankung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. zugeteilter) Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika in der Studie E1910 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 50 Jahre alt, überwiegend weißer Abstammung und wiesen mehrheitlich einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 1 auf (57 % vs. 60 %). Mit dem Protokoll-Amendment 14 vom 23.05.2018 wurden Patientinnen und Patienten, die nach der Intensivierung eine minimale Resterkrankung (definiert als MRD-Status ≥ 0,01 %) hatten, für die Konsolidierungstherapie ohne Randomisierung dem Interventionsarm zugeteilt. Daraus ergibt sich, dass dem Interventionsarm mit 26 % mehr MRD-positive Patientinnen und Patienten als dem Vergleichsarm (16 %) zugeteilt wurden. Damit einhergehend war auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Knochenmarksbeteiligung im Interventionsarm größer als im Vergleichsarm (7 % vs. < 1 %).

Die Therapie wurde häufiger im Vergleichsarm abgebrochen (43 %) als im Interventionsarm (35 %). Der Hauptgrund für den vorzeitigen Therapieabbruch war im Interventionsarm unerwünschte Ereignisse (UEs) (9 %), im Vergleichsarm eine Progression der Erkrankung (16 %).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch betrug im Interventionsarm 24 % und im Vergleichsarm 47 %. Diese Angaben umfassen auch Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (20 % vs. 40 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie** **N = 152[a]**	**Chemotherapie** **N = 134[a]**
E1910		
Behandlungsdauer [Monate][b]	N = 147	N = 120
Median [Q1; Q3]	5,2 [1,9; 5,7][c]	1,9 [0,3; 1,9][c]
Mittelwert (SD)	4,0 (2,9)[c]	1,4 (0,9)[c]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben[d]		
Median [Q1; Q3]	54,0 [43,2; 67,2][c]	54,0 [43,2; 66,0][c]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes[e]		
Median [Q1; Q3]	54,0 [43,2; 68,4][c]	54,0 [43,2; 66,0][c]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkte dieser Kategorie wurden nicht erhoben	
Nebenwirkungen[f]	N = 144	N = 125
Median [Min; Max]	8,9 [1; 15]	5,3 [1; 9]
Mittelwert (SD)	7,9 (3,7)	4,8 (1,9)

a. Anzahl randomisierter bzw. zugeteilter Patientinnen und Patienten in der Studie; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

b. Aus den vorliegenden Informationen bleibt unklar, ob auch Tage eines Zyklus in die Berechnung eingingen, an denen eine Pause der Studienmedikation vorgesehen war. In der Berechnung wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mindestens 1 Dosis der im Protokoll festgelegten Therapie erhalten haben (N = 147 vs. N = 128). Es bleibt unklar, woraus sich im Vergleichsarm die Diskrepanz zu den Angaben der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Dosis ergibt.

c. eigene Umrechnung aus Angaben in Tagen bzw. in Jahren

d. Zeit von Randomisierung bzw. Registrierung (für einen Teil der MRD-positiven Patientinnen und Patienten im Interventionsarm) bis zum Tod oder zur Zensierung; berechnet mittels inverser Kaplan-Meier-Methode, für die Ereignisse zensiert werden und Zensierungen als Ereignis gewertet werden.

e. Zeit von Randomisierung bzw. Registrierung (für einen Teil der MRD-positiven Patientinnen und Patienten im Interventionsarm) bis zum Tod/Rezidiv oder zur Zensierung; berechnet mittels inverser Kaplan-Meier-Methode, für die Ereignisse zensiert werden und Zensierungen als Ereignis gewertet werden.

f. Unklarheiten bei der Berechnung des Zeitraums; es wird davon ausgegangenen, dass es sich um die Zeit von Randomisierung bzw. Registrierung (für einen Teil der MRD-positiven Patientinnen und Patienten im Interventionsarm) bis zum letzten aufgetretenen UE handelt. In der Berechnung wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mindestens 1 Dosis der im Protokoll festgelegten Therapie erhalten haben und bei denen mindestens 1 UE aufgetreten ist. Bei 3 vs. 3 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm ist kein UE aufgetreten.

k. A.: keine Angabe; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschte Ereignisse

Die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten der Studie E1910 war im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm (Median: 5,2 vs. 1,9 Monate und Mittelwert 4,0 vs. 1,4 Monate).

Die mediane Beobachtungsdauer ist sowohl für den Endpunkt Gesamtüberleben als auch für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zwischen den beiden Behandlungsarmen identisch und liegt bei 54,0 Monaten.

Aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich entsprechend die medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, da diese Endpunkte nur bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet werden sollten. Im Vergleich zum Gesamtüberleben ist die mediane Beobachtungsdauer dieser Endpunkte mit 8,9 Monaten im Interventionsarm bzw. 5,3 Monaten im Vergleichsarm systematisch verkürzt.

Es bleibt unklar, woraus sich die Diskrepanz zwischen der beobachteten medianen Behandlungsdauer (5,2 bzw. 1,9 Monate) und der medianen Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen (8,9 bzw. 5,3 Monate) ergibt, da die Erhebung lediglich bis 30 Tage nach Ende der Behandlung geplant war. Eine Möglichkeit wäre, dass bei den Angaben zur Behandlungsdauer lediglich die Zeiträume unter Studienmedikation eingingen und die geplanten Behandlungspausen innerhalb der Behandlungszyklen nicht berücksichtigt wurden.

Folgetherapien

Der pU macht im Dossier keine Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien nach Scheitern der Therapiestrategie, also einem fehlenden Ansprechen oder einem Rezidiv im Rahmen der Erstlinie. Basierend auf den Angaben zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes traten im Interventionsarm bei 23 (15 %) und im Vergleichsarm bei 42 (31 %) Patientinnen und Patienten ein Rezidiv auf. Welche Zweitlinien-Therapien bei diesen Patientinnen und Patienten in der Studie E1910 eingesetzt wurden und welchen Einfluss diese auf das Gesamtüberleben haben, kann nicht abgeschätzt werden. Diese Unsicherheit wird beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2).

Unbenommen davon geht aus den Studienunterlagen hervor, dass 34 (25 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm außerhalb des Studienprotokolls Blinatumomab erhalten haben. Im Rahmen der Anhörung zum früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab im Anwendungsgebiet [7] gibt der pU an, dass es sich hierbei mutmaßlich um Folgetherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder einer aufgetretenen MRD handle, ihm jedoch keine deskriptiven Auswertungen zum Einsatz von Blinatumomab im Vergleichsarm vorlägen. Es bleibt somit unklar, in welcher Therapiephase (Konsolidierungsphase, Erhaltungsphase oder Folgetherapie nach Scheitern des kurativen Therapieansatzes) und aus welchen Gründen Blinatumomab im Vergleichsarm verabreicht wurde.

Hauptziel beim Auftreten eines Rezidivs ist gemäß der Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [8] das Erreichen einer erneuten kompletten Remission (CR) und eine anschließende allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT), sofern die Patientinnen und Patienten individuell dafür geeignet sind. Wichtig für die Therapiewahl ist dabei die Unterscheidung zwischen Früh- und Spätrezidiven. Während laut DGHO-Empfehlungen die Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv häufig erneut gut auf eine Standard-Induktionstherapie ansprechen, erzielen Standard-Chemotherapien bei einem Frührezidiv signifikant schlechtere Ergebnisse als Immuntherapien mit Blinatumomab oder Inotuzumab-Ozogamicin. War jedoch Blinatumomab bereits Bestandteil der Erstlinie, ist laut DGHO der mögliche Einsatz in der Rezidivsituation eingeschränkt und Inotuzumab-Ozogamicin sollte bei Kontraindikationen gegen oder bei Versagen von Blinatumomab erwogen werden. Darüber hinaus kommt bei einem molekularen Rezidiv nach einer alloHSZT auch der Einsatz von CAR-T-Zellen (Tisagenlecleucel, Brexucabtagen autoleucel) infrage.

Der Einsatz von Blinatumomab im Vergleichsarm als Folgetherapie bei Patientinnen und Patienten in der Rezidivsituation wäre gemäß den Empfehlungen der DGHO sachgerecht. Es bleibt unklar, ob der Einsatz von Blinatumomab im Vergleichsarm als Folgetherapie erfolgt ist oder bereits schon in den früheren Therapiephasen. Insgesamt sind die vorliegenden Informationen nicht ausreichend, um den Einsatz von Folgetherapien in der Studie E1910 beurteilen zu können.

Angaben zu weiteren Therapien im Rahmen der Erstlinie

Der pU legt im Dossier Auswertungen zur 1. antineoplastischen Therapie nach Ende der Konsolidierungsphase im Rahmen der Erstlinie vor (siehe Tabelle 8 in Anhang A). Die eingesetzten Wirkstoffe (6-Mercaptopurin, Methotrexat, Prednison, Vincristin) entsprechen den gemäß Studienunterlagen vorgesehenen Wirkstoffen der Erhaltungstherapie, die im Anschluss an die Konsolidierungstherapie erfolgte. Etwa 53 % bzw. 56 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm haben insgesamt eine solche Erhaltungstherapie bekommen.

Die alloHSZT ist gemäß Empfehlungen der DGHO ein wesentlicher Bestandteil der Therapie der ALL bei Erwachsenen nach Erreichen einer Erstremission. Die Indikationsstellung erfolgt dabei risikoadaptiert. Eine alloHSZT wird bspw. bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Merkmalen (z. B. MRD-Niveau ≥ 0,01 %; das späte Erreichen einer CR) oder bei Patientinnen und Patienten mit Standardrisiko mit molekularem Therapieversagen bzw. molekularem Rezidiv (MRD-Anstieg auf ≥ 0,01 % nach vorheriger CR) angestrebt. In der Studie E1910 konnten die Patientinnen und Patienten innerhalb der Konsolidierungsphase nach dem 1. Zyklus Blinatumomab im Interventionsarm bzw. direkt nach der Intensivierungsphase im Vergleichsarm eine alloHSZT erhalten, sofern eine geeignete Spenderin / ein geeigneter

Spender vorhanden war. Ob eine alloHSZT für Patientinnen und Patienten infrage kam, wurde dabei bereits vor der Randomisierung, d. h. vor Beginn der Konsolidierungsphase, vom Prüfpersonal festgelegt. Für etwa 37 % der Patientinnen und Patienten in beiden Armen war eine alloHSZT geplant (siehe Tabelle 2). Im Studienverlauf erhielten insgesamt 32 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 33 % im Vergleichsarm eine alloHSZT, wobei 24 % bzw. 21 % der Patientinnen und Patienten die alloHSZT gemäß den Vorgaben des Protokolls erhielten. Den Studienunterlagen kann letztlich nicht entnommen werden, welche Gründe dem Einsatz (bzw. Nichteinsatz) der alloHSZT zugrunde liegen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
E1910	unklar[a]	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

a. Mit dem Protokoll-Amendment 14 vom 23.05.2018 wurden 18 MRD-positive Patientinnen und Patienten ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen. Dies führt zu einer Ungleichverteilung der MRD-positiven Patientinnen und Patienten (N = 62) in den Behandlungsarmen (Interventionsarm: 40 von 153 [26,3 %] vs. Kontrollarm: 22 von 134 [16,4 %]). Es ergeben sich Unsicherheiten bezüglich der Strukturgleichheit der Behandlungsarme.

MRD: minimale Resterkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Studie E1910 weist endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies wird im Folgenden begründet. Mit dem Protokoll-Amendment 14 vom 23.05.2018 wurden 18 MRD-positive Patientinnen und Patienten ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen. Dies führt zu einer Ungleichverteilung der MRD-positiven Patientinnen und Patienten (N = 62) in den Behandlungsarmen (Interventionsarm: 40 von 153 [26,3 %] vs. Kontrollarm: 22 von 134 [16,4 %]). Daraus ergeben sich Unsicherheiten bezüglich der Strukturgleichheit der Behandlungsarme. Dies zeigt sich bspw. auch in einem höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Knochenmarkbeteiligung der ALL im Interventionsarm (7 % vs. < 1 %).

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs
  - infusionsbedingte Reaktionen
  - schwere neurologische Toxizität
  - schwere Infektionen

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes[a]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs[b]	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Schwere neurologische Toxizität[c]	Schwere Infektionen[d]	Weitere spezifische UEs
E1910	ja	ja	nein[e]	nein[f]	nein[f]	nein[f]	nein[g]	nein[f]	nein[f]	nein[h]

a. zusammengesetzt aus den Komponenten „Rezidiv“ und „Tod jeglicher Ursache“; Rezidiv nach CR oder CRi ist definiert wie folgt: Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks) oder isoliertes Rezidiv im ZNS
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
c. als UEs von besonderem Interesse prädefiniert; operationalisiert über eine vom pU spezifizierte MedDRA Abfrage (zusammengesetzt aus ausgewählten PTs der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“); herangezogen werden alle schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
d. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
e. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.
f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die nachfolgenden Textabschnitte
g. es liegen keine Daten zu infusionsbedingten Reaktionen vor.
h. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden; Auswahl weiterer spezifischer UEs daher nicht möglich

CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem

Anmerkungen zu Endpunkten

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich und das Ziel der Behandlung. Das Auftreten eines Rezidivs bzw. ein Krankheitsrückfall nach Erreichen einer CR bedeutet, dass der kurative Therapieansatz im Rahmen der Therapielinie gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine spätere Kuration zwar weiterhin möglich, jedoch deutlich weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

In der Studie E1910 wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Näherungsweise werden für die vorliegende Bewertung als

Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des kombinierten Endpunkts zum rezidivfreien Überleben (RFS) erfasst wurden. Gemäß Dossier war der Endpunkt RFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache.

Gemäß des Studiendesigns mussten die Patientinnen und Patienten nach Ende der Induktionstherapie eine CR bzw. eine CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) erreichen, um weiterhin an der Studie teilnehmen zu können.

Rezidive nach Erreichen einer CR oder einer CRi wurden in der Studie wie folgt definiert:

- Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder
- > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks) oder
- isoliertes Rezidiv im Zentralnervensystem (ZNS)

Die genannten Kriterien zur Erfassung eines Rezidivs erscheinen grundsätzlich geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Allerdings sind gemäß Empfehlungen der DGHO weitere Ereignisse zu berücksichtigen. So können extramedulläre Rezidive auch an anderen Orten als im ZNS auftreten, auch wenn dies bei Erwachsenen den häufigsten Ort eines extramedullären Rezidivs darstellt [9]. Zudem ist gemäß DGHO auch eine MRD ≥ 1 % als Rezidiv zu klassifizieren. Diese Komponente ist nicht in der Operationalisierung enthalten. Es liegen keine weiteren Informationen dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Konsolidierungsphase eine MRD ≥ 1 % vorlag und inwiefern diese bereits durch andere Rezidivkriterien erfasst wurde. Zudem ist fraglich, inwieweit das alleinige Erreichen eines MRD-Niveaus von ≥ 1 % vor Abschluss der Konsolidierungsphase bereits ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt, da eine Kuration z. B. durch eine anschließende alloHSZT in derselben Therapielinie noch möglich ist. Insgesamt verbleibt eine Unsicherheit, ob die Operationalisierung Rezidive vollständig erfasst. Dies beeinträchtigt die Aussagesicherheit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.2.2). Darüber hinaus fehlen zur besseren Einordnung der Ergebnisse Angaben zu den aufgetretenen Ereignissen der Einzelkomponenten des Rezidivs.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt zudem gemäß DGHO-Leitlinie eine alloHSZT bei Patientinnen und Patienten einer Hochrisikogruppe (z. B. MRD-positive Patientinnen und Patienten) eine wesentliche Komponente innerhalb der kurativen Behandlungsstrategie dar. Bei Patientinnen und Patienten mit Standard-Risiko wird nach Erreichen einer CR jedoch keine alloHSZT angestrebt, da in dieser Situation auch mit konventioneller Chemotherapie hohe Überlebensraten erreicht werden. Gemäß Studienunterlagen war eine alloHSZT bei 37 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen vorgesehen, wobei 48 (ca. 32 %)

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 44 (ca. 33 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm tatsächlich eine alloHSZT erhielten. Es bleibt dabei unklar, wie viele dieser Patientinnen und Patienten einer Hochrisikogruppe angehörten. Allerdings können auch andere Gründe dafür vorliegen, dass eine alloHSZT nicht durchgeführt wird, bspw. wenn keine geeignete Spenderin / kein geeigneter Spender zur Verfügung steht. Ob eine alloHSZT für die Patientinnen und Patienten geeignet war, wurde durch die Prüfärztin / den Prüfarzt beurteilt. Nach welchen Kriterien dies erfolgte, ist unklar. Es liegen keine Informationen dazu vor, aus welchen Gründen Patientinnen und Patienten trotz vorheriger Planung keine alloHSZT erhalten haben. Insgesamt ist der Stellenwert und Einsatz der alloHSZT im vorliegenden Anwendungsgebiet abhängig vom Risikoprofil und stellt somit allenfalls für einen Teil der Patientinnen und Patienten der Studie E1910 eine bevorzugte kurative Behandlungsstrategie dar. Aus dem Nichterreichen einer alloHSZT kann daher nicht zwangsläufig für alle Patientinnen und Patienten ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abgeleitet werden.

Um den kurativen Therapieansatz sinnvoll bewerten zu können, ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung über den Hochrisikozeitraum hinaus nach Ende der Therapie erforderlich. Gemäß DGHO können auch nach Ende der Therapie bis zu 5 Jahre nach Erstdiagnose Rezidive auftreten; daher sollten in den 2 Jahren nach Ende der Erhaltungstherapie regelmäßige MRD-Untersuchungen durgeführt werden, um molekulare Rezidive zu detektieren. Des Weiteren wird beschrieben, dass die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten ist. Für die Studie E1910 ergibt sich somit ein Hochrisikozeitraum von bis zu 24 Monaten (etwa 2 Jahre nach Erreichen der CR) bzw. bis zu 54 Monaten (etwa 2 Jahre nach Ende der Erhaltungstherapie). Im Median wurden die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts 54 Monate beobachtet. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Anhang B) zum Endpunkt RFS ist zu sehen, dass der Großteil der Ereignisse etwa in den ersten 42 Monaten auftrat und ein Abflachen der Kaplan-Meier-Kurven in beiden Behandlungsarmen zu beobachten ist. Daher wird in der vorliegenden Datensituation davon ausgegangen, dass bereits eine hinreichend lange Beobachtungszeit vorliegt, um die Ergebnisse zum Scheitern des kurativen Ansatzes interpretieren zu können. Anzumerken ist jedoch, dass es bereits ab etwa 36 Monaten vermehrt zu Zensierungen kam, wobei die Gründe dafür unklar sind. Dabei liegt die minimale Beobachtungsdauer (Zeit des Einschlusses der letzten Patientin / des letzten Patienten bis zum Datenschnitt) bei etwa 44 Monaten, sodass erst ab diesem Zeitpunkt auch von administrativen Zensierungen auszugehen ist. Mit Blick auf die hohe Anzahl an Zensierungen in dem Zeitraum zwischen 36 und 54 Monaten, beseht die Unsicherheit, inwiefern bei noch längerer Beobachtung über den gesamten Hochrisikozeitraum maßgeblich Rezidivereignisse dokumentiert und in den Endpunkt eingegangen wären. Insgesamt wird die Beobachtungsdauer der Studie als hinreichend lang eingeschätzt, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Jedoch ergeben sich wie zuvor beschrieben Unsicherheiten aus dem hohen Anteil an zensierten Patientinnen und Patienten zu einem

Zeitpunkt vor Ende des angenommenen Hochrisikozeitraums. Daraus ergibt sich potenziell eine zu kurze Nachbeobachtung für diese Patientinnen und Patienten. Diese Unsicherheit wird beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2).

Die Operationalisierung des Endpunkts RFS ist in der vorliegenden Datensituation ausreichend geeignet, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und wird daher für die Bewertung herangezogen. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Für die Bewertung ist das Eintreten des Ereignisses (Effektmaß relatives Risiko [RR]) relevant.

Nebenwirkungen

Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Auswertungen zu UEs

Im Dossier legt der pU zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen auf Basis des RR, des Odds Ratios (OR) bzw. der absoluten Risikoreduktion (ARR) vor. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer der UEs (im Median 8,9 Monate bzw. 5,3 Monate im Interventions- bzw. Vergleichsarm; siehe Tabelle 3) wären jedoch Ereigniszeitanalysen notwendig. Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung daher keine geeigneten Daten zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor. Es erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung mit Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis für die UE-Endpunkte, für die eine geeignete Operationalisierung vorliegt bzw. eine adäquate Erhebung erfolgte (siehe dazu nachfolgende Abschnitte).

Erfassung von Progressionsereignissen

Der pU legt im Dossier Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen exklusive Progressionsereignisse gemäß Modulvorlage vor. Aus den Studienunterlagen geht jedoch nicht hervor, welche Progressionsereignisse in den Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis in den jeweiligen UE-Kategorien mit bzw. ohne Progressionsereignisse unterscheiden sich nicht.

UEs unabhängig vom Schweregrad

UEs unabhängig vom Schweregrad wurden in der Studie E1910 nur selektiv erhoben. Es wurden lediglich UEs erfasst, die Anämie, Diarrhö, erniedrigte Neutrophilenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Krampfanfall, Enzephalopathie, Tremor, pulmonales Ödem, Kopfschmerzen, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Pneumonitis, Sepsis, Tumorlyse-Syndrom, linksventrikuläre systolische Dysfunktion, thromboembolisches Ereignis, akute Nierenschädigung, Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt oder katheterbedingte Infektionen betrafen. Das Vorgehen ist nicht sachgerecht, da häufige, patientenrelevante nicht schwerwiegende UEs in der Studie E1910 nicht systematisch identifiziert werden können.

SUEs

Gemäß Protokoll wurden nur solche SUEs erhoben, die eine beschleunigte Meldung über das Adverse Event Reporting System des Cancer Therapy Evaluation Program des National Cancer Institute (NCI CTEP-AERS) erforderten (Expedited adverse Events). Die Erfassung von SUEs erfolgte somit nicht vollständig. Darüber hinaus wurden in den beiden Behandlungsarmen jeweils unterschiedliche SUEs berücksichtigt. Die vorgelegten Auswertungen zu „beschleunigt berichteten UEs“ sind nicht geeignet. Für die vorliegende Bewertung liegen keine geeigneten Daten vor.

Schwere UEs

In der Studie E1910 wurden alle schweren UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 erfasst mit Ausnahme von „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, bei denen nur Ereignisse mit CTCAE-Grad 4 und 5 erfasst wurden. Damit ist die Erfassung potenziell unvollständig, betrifft aber beide Arme gleichermaßen. Die Operationalisierung der schweren UEs wird trotz dieser Limitationen in der vorliegenden Bewertung dargestellt.

Schwere neurologische Toxizität

In der Studie E1910 wurde neurologische Toxizität als präspezifiziertes UESI erhoben. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der pU diese Ereignisse über ausgewählte PTs aus den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ erhebt. Dabei spezifiziert der pU erst im Studienbericht, welche konkreten PTs er aus den SOC auswählt. Insgesamt sind die ausgewählten PTs spezifischer für die Erfassung von neurologischer Toxizität als die SOC „Erkrankung des Nervensystems“. Die vom pU vorgelegte Operationalisierung zur neurologischen Toxizität wird als geeignet angesehen und für die vorliegende Bewertung werden die Häufigkeiten der schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) dargestellt.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes[a]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs[b]	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Schwere neurologische Toxizität[c]	Schwere Infektionen[d]	Weitere spezifische UEs
E1910	H	H[e]	H[f]	–[g]	–[h]	–[h]	–[h]	–[i]	–[h]	–[h]	–[j]

a. zusammengesetzt aus den Komponenten „Rezidiv“ und „Tod jeglicher Ursache“; Rezidiv nach CR oder CRi ist definiert wie folgt: Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks) oder isoliertes Rezidiv im ZNS
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
c. als UEs von besonderem Interesse prädefiniert; operationalisiert über eine vom pU spezifizierte MedDRA Abfrage (zusammengesetzt aus ausgewählten PTs der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“); herangezogen werden alle schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
d. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
e. Das hohe VZP ergibt sich aufgrund des endpunktübergreifenden hohen VZP und aufgrund fehlender Angaben zu Folgetherapien.
f. Das hohe VZP ergibt sich aufgrund des endpunktübergreifenden hohen VZP und der hohen Anzahl an Zensierungen bzw. Dauer der Nachbeobachtung (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.2.2).
g. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.
h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt zu Nebenwirkungen
i. es liegen keine Daten zu infusionsbedingten Reaktionen vor.
j. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden; Auswahl weiterer spezifischer UEs daher nicht möglich

CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VZP: Verzerrungspotenzial; ZNS: Zentralnervensystem

Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Strukturgleichheit der Behandlungsarme ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie E1910 hoch (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial). Daraus ergibt sich für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial.

Aufgrund fehlender Angaben zu Folgetherapien ergibt sich außerdem für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist das hohe Verzerrungspotenzial in der

hohen Anzahl an Zensierungen bzw. Dauer der Nachbeobachtung begründet (siehe auch Abschnitt zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes).

Zudem bestehen Einschränkungen bei der Aussagesicherheit für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes aufgrund von Unsicherheiten bei der Operationalisierung des Endpunkts sowie fehlender Angaben zu den Einzelkomponenten.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph^-, $CD19^+$ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B und die Tabellen zu häufigen schweren UEs in Anhang C dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie		Chemotherapie		Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
E1910					
Mortalität					
Gesamtüberleben	152	n. e. 30 (19,7)	134	n. e. [4,2; n. b.] 53 (39,6)	0,47 [0,30; 0,74]; < 0,001
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes[b]					
Ereignisrate[c]	152	36 (23,7)	134	56 (41,8)	RR[d]: 0,57 [0,40; 0,80]; 0,001
Rezidiv	152	23 (15,1)	134	42 (31,3)	
Tod jeglicher Ursache	152	13 (8,6)	134	14 (10,4)	
rezidivfreies Überleben	152	n. e. 36 (23,7)	134	n. e. [3,7; n. b.] 56 (41,8)	0,53 [0,35; 0,81]; 0,003
Nebenwirkungen[e]					
UEs (ergänzend dargestellt)			keine geeigneten Daten[f]		
SUEs			keine geeigneten Daten[f]		
schwere UEs[g,h,i]	147	k. A. 141 (95 ,9)	128	k. A. 125 (97,7)	k. A.
Abbruch wegen UEs[j]	147	k. A. 14 (9,5)	128	k. A. 5 (3,9)	k. A.
schwere neurologische Toxizität[k]	147	k. A. 42 (28,6)	128	k. A. 14 (10,9)	k. A.
schwere Infektionen[l]	147	k. A. 42 (28,6)	128	k. A. 31 (24,2)	k. A.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie**		**Chemotherapie**		**Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**

a. HR [95 %-KI] und p-Wert aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, jeweils stratifiziert nach Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein).
b. zusammengesetzt aus den Komponenten „Rezidiv“ und „Tod jeglicher Ursache“; Rezidiv nach CR oder CRi ist definiert wie folgt: Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks) oder isoliertes Rezidiv im ZNS
c. Anteil an Patientinnen und Patienten mit qualifizierendem Ereignis in den Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. Es liegen keine Angaben zu den Einzelkomponenten eines Rezidivs vor.
d. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [10])
e. deskriptive Darstellung, zur Begründung, siehe Abschnitt zu Nebenwirkungen; Angaben beziehen sich auf Step 3 (Konsolidierungsphase)
f. Zur Begründung siehe Abschnitt zu Nebenwirkungen.
g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
h. Angaben enthalten potenziell Ereignisse der Progression der Grunderkrankung.
i. Für „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurden nur UEs der CTCAE-Grad 4 und CTCAE-Grad 5 erfasst.
j. keine Erfassung über die UE-Erhebung geplant; Ereignisse wurden ausschließlich über die Erhebung der Gründe für den Therapieabbruch erfasst
k. als UEs von besonderem Interesse prädefiniert; operationalisiert über eine vom pU spezifizierte MedDRA Abfrage (zusammengesetzt aus ausgewählten PTs der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“); herangezogen werden alle schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
l. operationalisiert als „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD20: B-Lymphozyten-Antigen CD20; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie E1910 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, infusionsbedingte Reaktionen, schwere neurologische Toxizität und schwere Infektionen

Für die Endpunkte SUE, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, infusionsbedingte Reaktionen, schwere neurologische Toxizität, sowie schwere Infektionen liegen keine geeigneten Daten vor.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- MRD-Status vor Behandlungsbeginn (positiv vs. negativ)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für das Subgruppenmerkmal MRD-Status vor Behandlungsbeginn ist bei der Interpretation der Ergebnisse eine Unsicherheit bezüglich der Strukturgleichheit bei den MRD-positiven Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen (siehe Abschnitt Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial). Dies hat in der vorliegenden Bewertung keine Konsequenz, da dieses Subgruppenmerkmal für keinen der dargestellten Endpunkte eine relevante Effektmodifikation darstellt. Für die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht zeigt sich ebenfalls bei den dargestellten Endpunkten keine relevante Effektmodifikation.

2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Auf Basis der Studie E1910 zeigen sich für Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph^-, $CD19^+$ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie Vorteile von Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie für folgende Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Scheitern des kurativen Therapieansatzes.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (B-ALL, neu diagnostiziert, Konsolidierungstherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 19.10.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-61.

2. Amgen. Blinatumomab (BLINCYTO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 19.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1354/#dossier.

3. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med 2024; 391(4): 320-333. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312948.

4. Amgen. Studienbericht Studie E1910: A Phase 3 Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Primary Analysis. 18.10.2023. Data on file [unveröffentlicht]. 2023.

5. National Cancer Institute. Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. 2026 [Zugriff: 19.10.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02003222.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Blinatumomab: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V: stenografisches Wortprotokoll [online]. 2026 [Zugriff: 19.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1354/2026-10-05_Wortprotokoll_Blinatumomab_D-1324_D-1326_D-1328.pdf.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Blinatumomab: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 19.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1186/2025-07-07_Wortprotokoll_Blinatumomab_D-1179.pdf.

8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2026 [Zugriff: 19.10.2026]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html.

9. Gokbuget N, Boissel N, Chiaretti S et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood 2024; 143(19): 1903-1930. https://doi.org/10.1182/blood.2023023568.

10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1.

Anhang A Angaben zur 1. Therapie nach der Konsolidierungsphase

Tabelle 8: Angaben zur 1. Therapie nach der Konsolidierungsphase – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie

Studie **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit 1. Therapie nach der Konsolidierungsphase n (%)[a]**	
	Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie **N = 147**	**Chemotherapie** **N = 128**
E1910		
Gesamt	78 (53,1)	71 (55,5)
6-Mercaptopurin	76 (51,7)	71 (55,5)
Methotrexat	77 (52,4)	70 (54,7)
Prednison	76 (51,7)	69 (53,9)
Vincristin	76 (51,7)	68 (53,1)

a. Es wird davon ausgegangen, dass die Therapien sich auf die Erhaltungsphase beziehen und nicht auf Folgetherapien

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 1. Therapie nach der Konsolidierungsphase; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

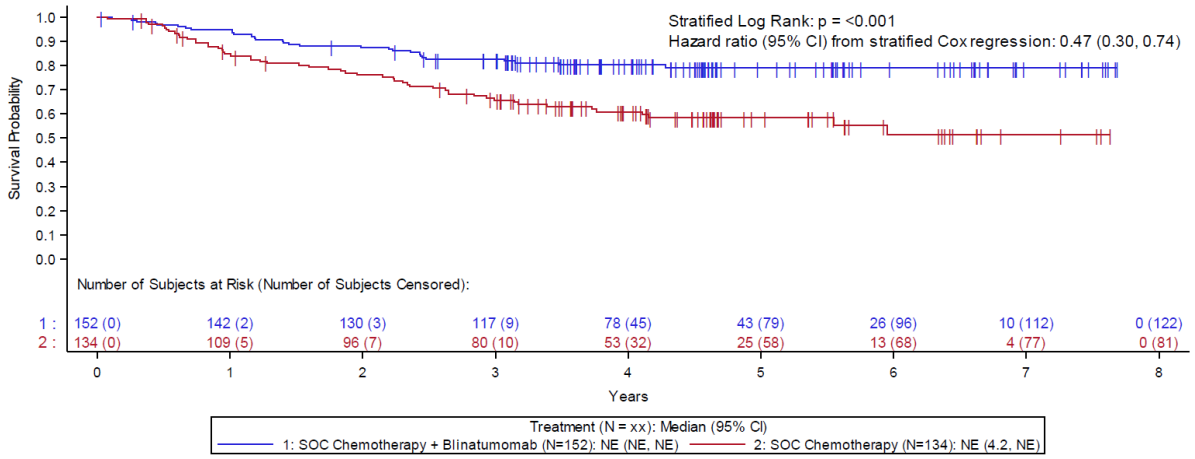


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910

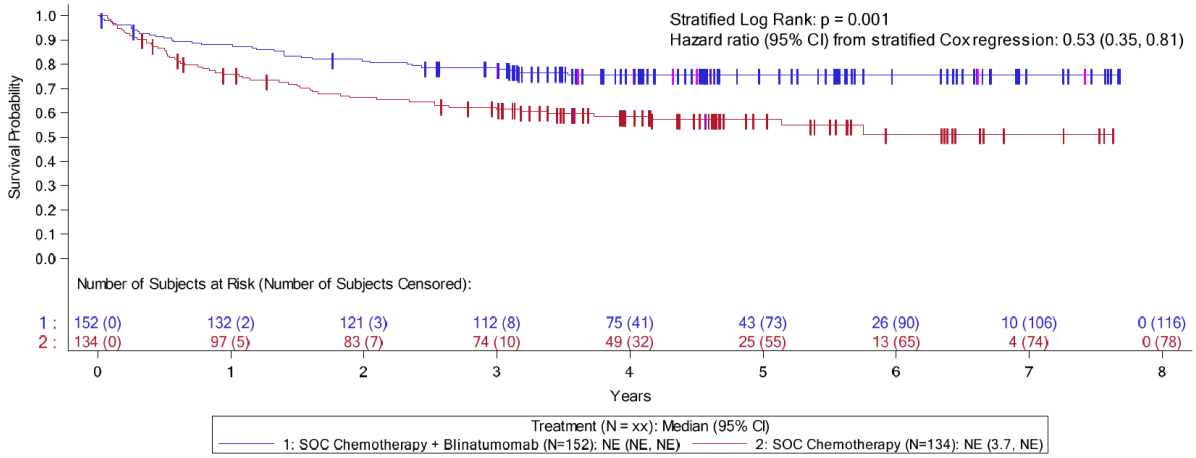


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes der Studie E1910

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 9: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[b] **PT[b]**	**Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie** **N = 147**	**Chemotherapie** **N = 128**
E1910		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[c]	141 (95,9)	125 (97,7)
Blood and lymphatic system disorders[c]	58 (39,5)	73 (57,0)
Anaemia	44 (29,9)	54 (42,2)
Febrile neutropenia	32 (21,8)	37 (28,9)
Gastrointestinal disorders	18 (12,2)	22 (17,2)
Diarrhoea	7 (4,8)	7 (5,5)
Nausea	8 (5,4)	2 (1,6)
General disorders and administration site conditions	15 (10,2)	7 (5,5)
Infections and infestations	42 (28,6)	31 (24,2)
Sepsis	15 (10,2)	13 (10,2)
Device related infection	13 (8,8)	8 (6,3)
Investigations	132 (89,8)	123 (96,1)
Neutrophil count decreased	125 (85,0)	119 (93,0)
Platelet count decreased	102 (69,4)	101 (78,9)
White blood cell count decreased	74 (50,3)	81 (63,3)
Lymphocyte count decreased	41 (27,9)	35 (27,3)
Alanine aminotransferase increased	9 (6,1)	8 (6,3)
Metabolism and nutrition disorders[c]	24 (16,3)	23 (18,0)
Hyperglycaemia	14 (9,5)	12 (9,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (6,1)	8 (6,3)
Nervous system disorders	33 (22,4)	13 (10,2)
Headache	9 (6,1)	9 (7,0)
Psychiatric disorders	13 (8,8)	2 (1,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (6,8)	8 (6,3)
Vascular disorders	19 (12,9)	11 (8,6)
Hypertension	12 (8,2)	4 (3,1)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen
c. Für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden nur UE der CTCAE-Grad 4 und CTCAE-Grad 5 erfasst.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis