

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 Erwachsenen mit Cluster-of-Differentiation-19-positiver (CD19⁺), rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Bei Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit Ph ⁺ , CD19 ⁺ , rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL, bei denen die Behandlung mit mindestens 2 TKI fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben ^{b, c}	individualisierte Therapie^{d, e} unter Auswahl von: Kombinationstherapien: ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Prednison oder Prednisolon oder Dexamethason ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Dexamethason und Vincristin ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Daunorubicin, Dexamethason und Vincristin ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Daunorubicin, Prednison und Vincristin ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Hyper-CVAD (Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin) ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat, Vincristin und Pegaspargase ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason, Doxorubicin und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Daunorubicin, Prednison, Pegaspargase und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Prednison und Vincristin ▪ Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin ▪ Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison und Vincristin ▪ Methotrexat in Kombination mit Dexamethason, Pegaspargase und Vincristin ▪ Prednison in Kombination mit Vincristin Monotherapie: ▪ Imatinib

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
2	Erwachsene mit Ph ⁻ , CD19 ⁺ , rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL ^c	individualisierte Therapie^{d, e} unter Auswahl von: Kombinationstherapien: ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat, Vincristin und Pegaspargase ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason, Doxorubicin und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Daunorubicin, Prednison, Pegaspargase und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Prednison und Vincristin ▪ Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin ▪ Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison und Vincristin ▪ Methotrexat in Kombination mit Dexamethason, Pegaspargase und Vincristin ▪ Prednison in Kombination mit Vincristin Monotherapien: ▪ Tisagenlecleucel und ▪ Brexucabtagen autoleucel
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Laut G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 fehlgeschlagenen Therapien mit TKI eine Re-Therapie mit einem TKI möglich ist. c. Gemäß G-BA sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommt. Es wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird. d. Laut G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Alters und des Allgemeinzustandes getroffen. e. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des 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. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Zur besseren Lesbarkeit wird die Patientenpopulation der Fragestellung 1 im Folgenden als Erwachsene mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL bezeichnet, die Patientenpopulation der Fragestellung 2 als Erwachsene mit Ph⁻ B-Zell-Vorläufer-ALL.

Der pU weicht für beide Fragestellungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab.

Für Fragestellung 1 benennt der pU alleinig Blinatumomab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Begründung führt er in Modul 3 D des Dossiers an, dass laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Blinatumomab für diese Patientengruppe alle Behandlungsoptionen ausgereizt seien, womit Blinatumomab als einzige verbleibende Behandlungsoption in der zweckmäßigen Vergleichstherapie verbleibe.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung 1 bleibt ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Fragestellung 2 hat der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Kombinationstherapien (Benennung mehrerer Chemotherapie-Regime) und Monotherapien (Tisagenlecleucel und Brexucabtagen autoleucel) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab, indem er Blinatumomab oder chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T) oder Inotuzumab ozogamicin oder eine individualisierte Polychemotherapie jeweils als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Letztere soll unter Auswahl von Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor(FLAG)-basierten Regimen oder Hochdosis-Cytarabin(HiDAC)-basierten Regimen oder Hochdosis-Methotrexat(HDMTX)-basierten Regimen oder Clofarabin oder Clofarabin-basierten Regimen erfolgen. Zur Begründung verweist er in Modul 3 A des Dossiers auf nationale und internationale Leitlinien. Nach Angaben des pU werde keines der vom G-BA vorgeschlagenen Kombinationstherapie-Regime in den relevanten Leitlinien als bevorzugte Therapieoption empfohlen. Vielmehr würden die Leitlinien konsistent den bevorzugten Einsatz zielgerichteter Therapien wie Blinatumomab oder Inotuzumab ozogamicin sowie – sofern geeignet – CAR-T-Zelltherapien empfehlen.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht sachgerecht. Blinatumomab kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage, da es das zu bewertende Arzneimittel darstellt. Inotuzumab ozogamicin ist ausschließlich für die Behandlung der Cluster-of-Differentiation-22-positiver (CD22⁺) B-Zell-Vorläufer-ALL zugelassen. Hinsichtlich der vom pU benannten Chemotherapie-Regime ist anzumerken, dass

Fludarabin im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht, und Clofarabin nur für pädiatrische Patientinnen und Patienten bis einschließlich 21 Jahren zugelassen ist. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Fragestellung 1: Erwachsene mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL

Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie für die vorliegende Fragestellung 1 zum Vergleich von Blinatumomab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU weicht zwar von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, identifiziert jedoch gegenüber der von ihm betrachteten Vergleichstherapie ebenfalls keine relevante Studie.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung 1 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 (Fragestellung 1: Erwachsene mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL)

Der pU legt in seinem Dossier für Erwachsene mit Ph⁺, CD19⁺, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL, bei denen die Behandlung mit mindestens 2 TKI fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 1 nicht belegt.

Fragestellung 2: Erwachsene mit Ph⁻ B-Zell-Vorläufer-ALL

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU die im Anwendungsgebiet durchgeführte Studie TOWER zum Vergleich von Blinatumomab mit Chemotherapie identifiziert.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie TOWER sind jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab geeignet, da der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine Chemotherapie erhalten hat,

die nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst ist. Die Therapie im Vergleichsarm der Gesamtpopulation entspricht damit nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Blinatumomab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Vorgelegte Daten des pU

Studie TOWER

Die Studie TOWER ist eine abgeschlossene, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Blinatumomab mit 4 Chemotherapie-Regimen nach Auswahl durch die Prüferin / den Prüfer. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL eingeschlossen, die refraktär auf die 1. Induktionstherapie oder eine Salvage-Therapie waren, ein unbehandeltes 1. Rezidiv nach einer ersten Remissionsdauer von < 12 Monaten, ein unbehandeltes ≥ 2 . Rezidiv oder ein Rezidiv nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) aufwiesen.

Insgesamt wurden 405 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Blinatumomab (N = 271) oder einer Chemotherapie (N = 134) zugeteilt.

Die Behandlung mit Blinatumomab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation. Für den Vergleichsarm wurde vor Randomisierung durch die Prüferin / den Prüfer für die Patientinnen und Patienten eines von 4 verschiedenen Chemotherapie-Regimen ausgewählt:

- FLAG $\pm$ Anthrazyklin-basiertes Regime
- HiDAC-basiertes Regime $\pm$ Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen
- HDMTX-basiertes Regime in Kombination mit anderen Wirkstoffen
- Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basiertes Regime

Die Behandlung mit Blinatumomab oder Chemotherapie erfolgte zunächst für 2 Zyklen (Induktion) und konnte, sofern ein Ansprechen im Knochenmark ($\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark) oder eine komplette Remission / komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung / komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung erreicht wurde, im Rahmen einer Konsolidierungstherapie für weitere 3 Zyklen fortgeführt werden. Im Falle eines hämatologischen oder extramedullären Rückfalls, Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferin / des Prüfers oder Widerruf der Einwilligung wurde die Behandlung abgebrochen. Bei Patientinnen und Patienten mit anhaltendem Ansprechen im Knochenmark nach Abschluss der 2 Induktions- und 3 Konsolidierungszyklen konnte eine Erhaltungstherapie

angeschlossen werden. Sofern für Patientinnen und Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt nach dem 1. Behandlungszyklus eine allogene HSZT indiziert war, sollte die Studienbehandlung beendet und die allogene HSZT eingeleitet werden.

Der primäre Endpunkt der Studie TOWER war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassen laut Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Großteil der eingesetzten Chemotherapien in der Studie TOWER nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst

Im Vergleichsarm der Studie TOWER hat der Großteil der randomisierten Patientinnen und Patienten (ca. 61 %) ein FLAG- oder Clofarabin-basiertes Regime erhalten. Diese beiden Chemotherapie-Regime sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst. Fludarabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht, und Clofarabin nur für pädiatrische Patientinnen und Patienten bis einschließlich 21 Jahren zugelassen. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie TOWER sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Die in der Studie TOWER eingesetzten HiDAC- und HDMTX-basierten Regime entsprechen hinsichtlich ihrer wesentlichen Wirkstoffe hingegen weitgehend der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Inwiefern die Patientinnen und Patienten in der Studie TOWER, denen vor der Randomisierung eine Therapie mit einem HiDAC- oder HDMTX-basierten Regime zugewiesen wurden, eine geeignete Teilpopulation für die Nutzenbewertung darstellen könnten, ist jedoch unklar. Zum einen legt der pU keine Auswertungen zu dieser Teilpopulation vor. Zum anderen ist unklar, anhand welcher Kriterien die Auswahl des jeweiligen Chemotherapie-Regimes erfolgte und ob dies entsprechend der Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt ist.

Es ist zudem anzumerken, dass gemäß den Leitlinien zur Behandlung der B-Zell-Vorläufer-ALL bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung u. a. CAR-T-Zellen im Vordergrund stehen, die ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst sind. Wichtig für die Therapiewahl ist insbesondere die Unterscheidung zwischen Früh- und Spätrezidiven. Der Einsatz einer Chemotherapie, wie in der Studie TOWER erfolgt, erscheint gemäß der Empfehlung der DGHO primär für Spätrezidive sinnvoll. Den Studienunterlagen zufolge waren etwa 70 % der randomisierten Patientinnen und Patienten refraktär oder hatten ein frühes 1. Rezidiv nach einer ersten Remissionsdauer von < 12 Monaten. Vor diesem Hintergrund erscheint es daher fraglich, ob für die in die Studie TOWER eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie im aktuellen Versorgungskontext die individuell am besten

geeignete Therapieoption dargestellt hätte oder ob zumindest für einen Teil der Patientinnen und Patienten z. B. eine Therapie mit CAR-T-Zellen in Betracht gekommen wäre.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung 2 keine geeigneten Daten vorliegen, 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 (Fragestellung 2: Erwachsene mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL)

Der pU legt in seinem Dossier für Erwachsene mit Ph⁺, CD19⁺, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit Ph ⁺ , CD19 ⁺ , rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL, bei denen die Behandlung mit mindestens 2 TKI fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben ^{b, c}	individualisierte Therapie ^{d, e} unter Auswahl von: Kombinationstherapien: ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Prednison oder Prednisolon oder Dexamethason ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Dexamethason und Vincristin ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Daunorubicin, Dexamethason und Vincristin ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Daunorubicin, Prednison und Vincristin ▪ Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Hyper-CVAD (Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin) ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat, Vincristin und Pegaspargase ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason, Doxorubicin und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Daunorubicin, Prednison, Pegaspargase und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Prednison und Vincristin	Zusatznutzen nicht belegt

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit Ph ⁺ , CD19 ⁺ , rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL, bei denen die Behandlung mit mindestens 2 TKI fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben ^{b, c}	▪ Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin ▪ Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison und Vincristin ▪ Methotrexat in Kombination mit Dexamethason, Pegaspargase und Vincristin ▪ Prednison in Kombination mit Vincristin Monotherapie: ▪ Imatinib	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit Ph ⁻ , CD19 ⁺ , rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL ^c	individualisierte Therapie^{d, e} unter Auswahl von: Kombinationstherapien: ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat, Vincristin und Pegaspargase ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason, Doxorubicin und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Daunorubicin, Prednison, Pegaspargase und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Prednison und Vincristin ▪ Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin ▪ Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison und Vincristin ▪ Methotrexat in Kombination mit Dexamethason, Pegaspargase und Vincristin ▪ Prednison in Kombination mit Vincristin Monotherapien: ▪ Tisagenlecleucel und ▪ Brexucabtagen autoleucel	Zusatznutzen nicht belegt

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Laut G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 fehlgeschlagenen Therapien mit TKI eine Re-Therapie mit einem TKI möglich ist. c. Gemäß G-BA sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommt. Es wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird. d. Laut G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Alters und des Allgemeinzustandes getroffen. e. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des 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 ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Neubewertung nach Fristablauf 2017 (Ph⁻ Patientinnen und Patienten) und der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2021 (Ph⁺ Patientinnen und Patienten) ab. Dort hatte der G-BA 2017 einen beträchtlichen Zusatznutzen von Blinatumomab für Ph⁻ Patientinnen und Patienten und 2021 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Blinatumomab für Ph⁺ Patientinnen und Patienten festgestellt. Bei diesen Bewertungen galt der Zusatznutzen jedoch jeweils aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.