

Blinatumomab (B-ALL, rezidiert oder refraktär)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue segment.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-57

Version: 1.0

Stand: 27.08.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2327

DOI: 10.60584/A26-57

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Blinatumomab (B-ALL, rezidiert oder refraktär) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.05.2026

Interne Projektnummer

A26-57

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-57>

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, rezidiert oder refraktär); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-57>.

Schlagwörter

Blinatumomab, Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie, Nutzenbewertung, NCT02013167

Keywords

Blinatumomab, Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Benefit Assessment, NCT02013167

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Birte Jeiler
- Christiane Balg
- Anna-Lena Firle
- Katharina Frangen
- Deborah Ingenhag-Reister
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Anke Schulz
- Dorothea Sow

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

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 Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie. Bei Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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).

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

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 4	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A und D, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A und D, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

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.16
I 3 Fragestellung 1: Erwachsene mit Ph ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL.....	I.21
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.21
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.21
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.22
I 4 Fragestellung 2: Erwachsene mit Ph ⁻ B-Zell-Vorläufer-ALL	I.23
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.23
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.27
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.27
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.28
I 6 Literatur	I.31
I Anhang A Suchstrategien	I.34
I Anhang B Charakteristika der Studie TOWER	I.35
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.40

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Blinatumomab.....	I.6
Tabelle 3: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Blinatumomab.....	I.17
Tabelle 5: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.28
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie.....	I.35
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie.....	I.37

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
CAR-T	Chimeric Antigen-Receptor T-Cells (chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen)
CD19 ⁺	Cluster-of-Differentiation-19-positiv
CD22 ⁺	Cluster-of-Differentiation-22-positiv
ECOG-PS	European Cooperative Oncology Group-Performance Status
FLAG	Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor G-CSF)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HDMTX	High-Dose Methotrexat (Hochdosis-Methotrexat)
HiDAC	High-Dose Cytarabin (Hochdosis-Cytarabin)
HSZT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom-negativ
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
POMP	Prednison + Vincristin + MTX + Mercaptopurin
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
ZNS	zentrales Nervensystem

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)

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}	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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Blinatumomab (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	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 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Blinatumomab (mehrseitige 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

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 (siehe Kapitel I 3). 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 [2-6]. 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 [7]. 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 [8,9]. 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.

I 3 Fragestellung 1: Erwachsene mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL

I 3.1 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 vorliegende Fragestellung 1 zum Vergleich von Blinatumomab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Wie in Kapitel I 2 beschrieben, weicht der pU von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, identifiziert jedoch gegenüber der von ihm betrachteten Vergleichstherapie ebenfalls keine relevante Studie.

Der pU beschreibt ausschließlich in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 D die 1-armige Zulassungsstudie ALCANTARA [10], sowie die im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Daten gegenüber einer retrospektiven Kohortenstudie und Daten aus der Studie TOWER [11]. Der pU zieht die in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 D beschriebenen Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Insgesamt liegen somit für Fragestellung 1 keine geeigneten Daten zum Vergleich von Blinatumomab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen 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, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Fragestellung 1 nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

I 4 Fragestellung 2: Erwachsene mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL

I 4.1 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 in Übereinstimmung mit dem pU die im Anwendungsgebiet durchgeführte Studie TOWER zum Vergleich von Blinatumomab mit 4 Chemotherapie-Regimen nach Auswahl durch die Prüferin / den Prüfer identifiziert [12-17]. Der pU leitet basierend auf den Daten dieser Studie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Blinatumomab ab.

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.

Nachfolgend wird zunächst die Studie TOWER beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung erläutert.

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. Voraussetzung für den Studieneinschluss war zudem eine vorangegangene intensive Kombinationschemotherapie in Erstbehandlung oder als nachfolgende Salvage-Therapie. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand gemäß einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 sein.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 35 versus ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja versus nein) und vorangegangener allogener HSZT (ja versus nein).

Die Behandlung mit Blinatumomab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [18]. Für den Vergleichsarm wurde vor Randomisierung durch die Prüffärztin / den Prüfarzt für die Patientinnen und Patienten eines von 4 verschiedenen Chemotherapie-Regimen ausgewählt:

- FLAG $\pm$ Anthrazyklin-basiertes Regime (z. B. Idarubicin 10 mg/m² an Tag 1 und 3; Fludarabin 30 mg/m² an Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m² an Tag 1 bis 5)
- HiDAC-basiertes Regime mit Cytarabin ≥ 1 g/m²/Tag $\pm$ Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen (z. B. native E. coli Asparaginase, Pegaspargase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien)
- HDMTX-basiertes Regime (z. B. Methotrexat 500 mg/m² bis 3 g/m²) in Kombination mit anderen Wirkstoffen (z. B. native E. coli Asparaginase, Pegaspargase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien)
- Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basiertes Regime (Clofarabin ≥ 20 mg/m²/Tag bis zu 5 Tagen)

Die Behandlung mit Blinatumomab oder Chemotherapie erfolgte zunächst für 2 Zyklen (Induktion) und konnte, sofern ein Ansprechen im Knochenmark (≤ 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 Prüffärztin / des Prüfarztes 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 war die Fortführung der Therapie im Sinne einer Erhaltungstherapie möglich. Im Interventionsarm konnte Blinatumomab als Erhaltungstherapie für bis zu weitere 12 Monate (4 Zyklen) fortgeführt werden. Im Vergleichsarm erfolgte die Wahl der Erhaltungstherapie (z. B. Mercaptopurin, Methotrexat oder Prednison + Vincristin + MTX + Mercaptopurin [POMP]) nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes. Sofern für die 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.

Begleitend waren im Interventionsarm eine Prämedikation mit Dexamethason zur Vermeidung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms sowie in beiden Studienarmen supportive Maßnahmen, insbesondere eine intrathekale Therapie zur Prophylaxe von Rezidiven im zentralen Nervensystem (ZNS), vorgesehen. Die intrathekale ZNS-Prophylaxe erfolgte 10 Tage vor Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungszyklus. Während der Erhaltungsphase lag sie im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes.

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.

Weitere Charakteristika der Studie TOWER sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 in I Anhang B dargestellt.

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

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

In der Studie TOWER erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eines von 4 verschiedenen Chemotherapie-Regimen (FLAG ± Anthrazyklin-, HiDAC ± Anthrazyklin-, HDMTX- oder Clofarabin-basiertes Regime) nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes. 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 [8] ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht, und Clofarabin [9] 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 wurde, 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. Den Leitlinien sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie zufolge richtet sich die Therapieentscheidung bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL nach patientenindividuellen Faktoren [2,4]. Hierzu zählen insbesondere der Immunphänotyp, die Vortherapie (einschließlich vorherige Stammzelltransplantation), das Ansprechen auf die Vortherapie, der Krankheitsverlauf, die Linie der Rezidivtherapie, das Alter, der Allgemeinzustand und die Begleiterkrankungen. Angaben dazu, nach welchen Kriterien die Prüferin / der Prüfer die Zuteilung der Chemotherapie-Regime vorgenommen hat, sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Lediglich in Modul 4 A führt der pU aus, dass die Zuteilung unter anderem in Abhängigkeit der vorausgegangenen Therapie der Patientin / des Patienten getroffen wurde. Angaben zu den vorausgegangenen Therapien sowie zu weiteren Auswahlkriterien liegen jedoch nicht vor. Somit bleibt insgesamt unklar, welche patienten- und krankheitsbezogenen Kriterien der Auswahl des jeweiligen Chemotherapie-Regimes zugrunde lagen.

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 [2-6], die ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst sind. Wichtig für die Therapiewahl ist insbesondere die Unterscheidung zwischen Früh- und Spätrezidiven [2,5]. Der Einsatz einer Chemotherapie, wie in der Studie TOWER erfolgt, erscheint gemäß der Empfehlungen der DGHO primär für Spätrezidive sinnvoll [2]. 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.

Zusammenfassung

Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie TOWER hat ein Chemotherapie-Regime erhalten, das nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst ist. Somit können die vom pU vorgelegten Ergebnisse zur Gesamtpopulation nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Inwiefern die Patientinnen und Patienten in der Studie TOWER, denen vor Randomisierung eine Therapie mit einem HiDAC- oder HDMTX-basierten Regimen zugewiesen wurde, eine geeignete Teilpopulation für die Nutzenbewertung darstellen könnten, ist auf Basis der vorliegenden Informationen unklar.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patientin mit Ph⁻, CD19⁺, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Fragestellung 2 nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie TOWER für erwachsene Patientinnen und Patientin mit Ph⁻, CD19⁺, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Blinatumomab ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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)

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

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

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 [19,20]. 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.

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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 13.03.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.
3. 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>.
4. Gökbüget 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>.
5. 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.
6. O'Dwyer KM, Winestone LE, Cheung MC et al. ASH 2026 Guidelines for Management of Relapsed/Refractory Disease in Adolescents and Young Adults with ALL. Blood Adv 2026. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006479>.
7. Pfizer Pharma. Fachinformation Besponsa 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Inotuzumab ozogamicin). Stand: Dezember 2023 [online]. 2023. URL: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-16045.pdf>.
8. TEVA. Fludarabinphosphat-GRY 25 mg/ml Konzentrat [online]. 07.2024 [Zugriff: 15.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Sanofi. Fachinformation Evoltra (Clofarabin) 1 mg/ml. Stand: Mai 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023087/dasatinib-ratiopharm-filmtabletten>.
10. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. J Clin Oncol 2017; 35(16): 1795-1802. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.3531>.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refraktär, Ph+ CD19+) [online]. 2021 [Zugriff: 05.08.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/642/>.
12. Amgen. Studienbericht Studie 00103311: A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). Primary Analysis. 26.08.2016. Data on file. 2016.
13. Amgen. Studienbericht Studie 00103311: A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). Final Analysis. 29.08.2017. Data on file. 2017.
14. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) [online]. 2024 [Zugriff: 17.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02013167?term=NCT02013167&rank=1>.
15. E. U-Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) [online]. [Zugriff: 17.03.2026]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000536-10>.
16. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2017; 376(9): 836-847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) [online]. 2017 [Zugriff: 30.07.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/296/>.
18. 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>.

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

Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf) [online]. 2017 [Zugriff: 20.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Blinatumomab (neues

Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert oder refraktär, Ph+ CD19+) [online]. 2021 [Zugriff: 14.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4925/2021-07-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-610_BAnz.pdf.

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: Adult (18-64), Older adult (65+)/ 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: Adult, Elderly

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: 18-64 years, 65+ years

I Anhang B Charakteristika der Studie TOWER

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Tower	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL und ▪ refraktär auf 1. Induktions-therapie oder Salvage-Therapie oder ▪ im unbehandelten 1. Rezidiv nach einer ersten Remissionsdauer von < 12 Monaten - oder ▪ im unbehandelten ≥ 2. Rezidiv - oder ▪ im Rezidiv (unabhängig vom Zeitpunkt) nach einer allogenen HSZT ▪ Vorbehandlung mit einer intensiven Kombinations-chemotherapie in Erstbehandlung oder als nachfolgende Salvage-Therapie der ALL ▪ ECOG-PS ≤ 2	Blinatumomab (N = 271) Chemotherapie^a (N = 134)	Screening: bis zu 3 Wochen Behandlung: ▪ Blinatumomab: 2–5 Zyklen^c ▪ Chemotherapie^a: 2–5 Zyklen^c ▪ oder (in beiden Behandlungsarmen) bis zum hämatologischen oder extramedullären Rückfall^d, einer nicht akzeptablen Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferin / des Prüfarztes, Rücknahme der Einwilligungserklärung Nachbeobachtung: maximal bis Tod oder Auftreten eines Ereignisses^e	101 Studienzentren in Australien, Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 01/2014–03/2017 Datenschnitte: ▪ 04.01.2016^f ▪ 14.03.2017^g	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie^a
(mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
a. gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Prüferin / der Prüfer auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A. c. Bei Patientinnen und Patienten, die nach 2 Induktions- und 3 Konsolidierungszyklen weiterhin ein Ansprechen im Knochenmark ($\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark) oder komplette Remission / komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung / komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung zeigten, war anschließend eine Erhaltungstherapie möglich: im Interventionsarm konnte Blinatumomab für bis zu weitere 12 Monate (4 Zyklen) fortgesetzt werden, im Vergleichsarm lag eine mögliche Therapie (z. B. mit Mercaptopurin, MTX oder POMP) im Ermessen der Prüferin / des Prüfers. Die Patientinnen und Patienten mussten die Therapie beenden, wenn für sie eine allogene HSZT infrage kam oder ein Ansprechen entsprechend oben aufgeführter Kriterien nicht mehr gegeben war. d. Ausnahme: Patientinnen und Patienten, bei denen während der Behandlung ein isoliertes Rezidiv im ZNS auftrat, konnten die Studie fortsetzen und erhielten zusätzlich zur Studienmedikation eine ZNS-gerichtete Therapie. e. In der Studie war eine Sicherheitsnachbeobachtung bis 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation vorgesehen oder, falls zutreffend, bis Beginn einer nicht im Protokoll vorgesehenen Therapie oder bis zu einer allogenen HSZT, je nachdem, was zuerst eintrat. Darüber hinaus war eine Langzeit-Nachbeobachtung, während der der Erkrankungsstatus der Patientinnen und Patienten alle 3 Monate (± 2 Wochen) via Klinikbesuch oder Telefonkontakt überprüft wurde, vorgesehen bis zur finalen Analyse. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A wurde wegen der vorzeitigen Beendigung der Studie im Januar 2016 auch die Langzeit-Nachbeobachtungsphase abgebrochen. f. präspezifizierte primäre Analyse, ausgelöst aufgrund einer positiven Zwischenanalyse, nachdem insgesamt 248 (75 %) von 330 Todesfällen beobachtet worden waren g. finale Analyse, geplant bis entweder 330 Todesfälle im klinischen Datensatz registriert wurden oder 12 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten bei 300 bis 329 angegebenen Todesfällen oder bis 300 Todesfälle angegeben waren und die langfristige Sicherheitsnachbeobachtung über 12 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten andauerte. ALL: akute lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor G-CSF); HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; MTX: Methotrexat; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; POMP: Prednison + Vincristin + MTX + Mercaptopurin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Tower	Blinatumomab, i. v. als Dauerinfusion ▪ Induktionsphase: ▫ Zyklus 1 - Tag 1 bis Tag 7: 9 µg/Tag - Tag 8 bis Tag 29: 28 µg/Tag ▫ Zyklus 2: 28 µg/Tag für 4 Wochen ▪ Konsolidierungsphase: ▫ maximal 3 Zyklen^b: 28 µg/Tag für 4 Wochen ▪ Erhaltungsphase: ▫ maximal 4 Zyklen^b: 28 µg/Tag für 4 Wochen Hospitalisierung mindestens während der ersten beiden Behandlungstage der Induktionszyklen und nach Dosiserhöhungen erforderlich, ansonsten nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers Zykluslänge: 4 Wochen Behandlung + behandlungsfreies Intervall von 2 Wochen^c (Induktions- und Konsolidierungsphase) bzw. 8 Wochen^c (Erhaltungsphase)	Chemotherapie^{a, d} ▪ Zyklus 1–5 (Induktion und Konsolidierung): ▫ FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie - z. B. Idarubicin 10 bzw. 5^e mg/m² an Tag 1 und 3 + Fludarabin 30 bzw. 20^e mg/m² an Tag 1–5 + Cytarabin 2 bzw. 1^e g/m² an Tag 1–5 - oder ▪ Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie: - Cytarabin ≥ 1 g/m²/Tag ± Anthrazyklin - und / oder Kombination mit anderen Wirkstoffen^f - oder ▪ Hochdosis-MTX-basierte Therapie: - MTX 500 mg/m² bis 3 g/m² (Infusionsdauer bis zu 24 Stunden) - in Kombination mit anderen Wirkstoffen^f - oder ▪ Clofarabin als Einzeltherapie gemäß Fachinformation oder Clofarabin-basierte Therapie: - Clofarabin ≥ 20 mg/m²/Tag bis zu 5 Tage ▪ Erhaltungsphase: ▫ z. B. Mercaptopurin, MTX oder POMP Zykluslänge abhängig vom Chemotherapie-Regime
	Dosisanpassung: ▪ aufgrund von Toxizität Therapieunterbrechungen bis zu 2 Wochen^{g, h} und Dosisreduktionen auf 9 µg/Tag (temporär oder dauerhaft) erlaubtⁱ ▪ Wiederaufnahme der Therapie nach Unterbrechung mit der Minimaldosis von 9 µg/Tag möglich ▪ bei UEs CTCAE-Grad 4 Therapieabbruch erforderlich^j	Dosisanpassung: ▪ aufgrund von Toxizität Dosisanpassungen, wenn möglich, erlaubt ▪ bei erforderlichem Wechsel des Therapieregimes: Therapieabbruch

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Erforderliche Vorbehandlung (in beiden Armen) ▪ intensive Kombinationschemotherapie in Erstbehandlung oder als nachfolgende Salvage-Therapie der ALL Nicht erlaubte Vorbehandlung (in beiden Armen) ▪ allogene HSZT ≤ 12 Wochen oder autologe HSZT ≤ 6 Wochen vor 1. Studienmedikation ▪ Immuntherapie (z. B. Rituximab) ≤ 4 Wochen vor 1. Studienmedikation ▪ ≤ 2 Wochen vor 1. Studienmedikation: systemische Therapie gegen Graft-versus-Host-Erkrankung, Chemotherapie gegen Krebs, Strahlentherapie ▪ Anti-CD19-Therapie Begleitbehandlung ▪ <u>erforderlich im Interventionsarm:</u> ▫ Prämedikation mit Dexamethason zur Vermeidung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms unter bestimmten Bedingungen ▫ bei Symptomen des Zytokin-Freisetzungssyndroms: Dexamethason 3-mal 8 mg/Tag für bis zu 3 Tage^k ▫ bei neurologischen UEs: Dexamethason ≥ 24 mg/Tag^k ▪ <u>erforderlich in beiden Armen (entsprechend institutioneller oder nationaler Leitlinien^l):</u> ▫ intrathekale ZNS-Prophylaxe 10 Tage vor dem Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungs-zyklus und während der Erhaltungsphase im Ermessen der Prüfarztin / des Prüfarztes ▫ fungizide Prophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit einer allogenen HSZT und einer Graft-versus-Host-Erkrankung Nicht erlaubte Begleitbehandlung (in beiden Armen) ▪ jegliche anderen Antikrebstherapien ▪ Hochdosis-Kortikosteroide (Dexamethason > 24 mg oder Äquivalent) > 7 Tage ▪ jegliche anderen Immunsuppressiva ▪ jegliche anderen Prüfpräparate	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Studienärztin / der Studienarzt auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung b. wenn ein Ansprechen im Knochenmark ($\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark) oder komplette Remission / komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung / komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung) erreicht wurde (nach der Induktionsphase) bzw. weiterhin bestand (nach der Konsolidierungsphase) c. das behandlungsfreie Intervall konnte im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes um bis 7 Tage verlängert werden d. Die 1-mal gewählte Chemotherapie sollte beibehalten werden. e. bei Patientinnen und Patienten > 60 Jahre alt f. z. B. native E. coli Asparaginase, Pegaspargase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien g. Wenn die Unterbrechung ≤ 7 Tage dauerte, wurde der gleiche Zyklus beendet: die Gesamtzeit vor und nach der Unterbrechung sollte 28 Tage betragen; wenn eine Unterbrechung > 7 Tage dauerte, begann ein neuer Zyklus. Zyklen mit einer Behandlungsdauer von < 2 Wochen wurden wiederholt. h. bei neurologischen UEs CTCAE-Grad ≥ 3 durfte innerhalb von 2 Wochen nur weiterbehandelt werden, wenn das Ereignis innerhalb 1 Woche CTCAE-Grad 1 erreicht hatte <u>und</u> mindestens 72 Stunden nach Stopp der Infusion vergangen waren i. bei temporärer Dosisreduktion durfte die Dosis frühestens nach 7 Tagen wieder auf 28 µg/Tag erhöht werden j. Bei UEs CTCAE-Grad 4, bei denen es sich um Laborparameter handelt, sollte mittels einer unabhängigen Untersuchung durch die Prüferärztin / den Prüferarzt eine Nutzen-Risiko-Abwägung in Hinblick auf Therapieabbruch oder -fortsetzung erfolgen. k. anschließend wieder schrittweise Reduzierung der Dosis über 4 Tage l. z. B. Methotrexat 12–15 mg, Cytarabin 40 mg und Dexamethason 4 mg oder eine äquivalente Steroiddosis ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19: Cluster-of-Differentiation-19; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte-colony stimulating factor G-CSF); HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; i. v.: intravenös; LDH: Laktatdehydrogenase; MTX: Methotrexat; POMP: Prednison + Vincristin + MTX + Mercaptopurin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem	

I Anhang C 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
II Tabellenverzeichnis	II.4
II Abbildungsverzeichnis	II.5
II Abkürzungsverzeichnis	II.6
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen für Fragestellung 1 (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)	II.7
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.7
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 2 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen für Fragestellung 2 (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.13
II 2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.13
II 2.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.13
II 2.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.13
II 2.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.13
II 2.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.18
II 2.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.20
II 2.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.20
II 2.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.21
II 3 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV für Fragestellung 1 (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)	II.22
II 3.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.23
II 3.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.23
II 3.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.24
II 4 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV für Fragestellung 2 (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.25
II 4.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.26

II 4.2	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.26
II 4.3	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.27
II 4.4	Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung	II.28
II 4.5	Versorgungsanteile	II.35
II 5	Literatur	II.36

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.21
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.28

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD19 ⁺	Cluster-of-Differentiation-19-positiv
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LDC	Lymphozytendepletion
MRC	Medical Research Council
MRD	Minimal residual Disease (minimale Resterkrankung)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom-negativ
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SZT	Stammzelltransplantation
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen für Fragestellung 1 (Modul 3 D, 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 [1]. Blinatumomab wird u. a. als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Cluster-of-Differentiation-19-positiver (CD19⁺), rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL. Bei Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben. Dieses Anwendungsgebiet wird nachfolgend gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) separat als Fragestellung 1 sowie Fragestellung 2 dargestellt. Zunächst wird der Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen inklusive der zusammenfassenden Tabelle zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowohl für Fragestellung 1 sowie Fragestellung 2 dargestellt. Anschließend wird der Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV inklusive der zusammenfassenden Tabelle zu den Jahrestherapiekosten für Fragestellung 1 sowie Fragestellung 2 dargestellt.

Die hier relevante Zielpopulation besteht gemäß der Fragestellung 1 als Teil dieses Anwendungsgebietes aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁺, CD19⁺, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL mit fehlgeschlagener Behandlung mit mindestens 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen.

Gemäß den Angaben des G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 fehlgeschlagenen Therapien mit TKI eine Re-Therapie mit einem TKI möglich ist. Zudem sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) prinzipiell infrage kommt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt sich laut pU aus der Tatsache, dass trotz Einsatz von TKI-basierten Erstlinientherapien dennoch einige Patientinnen und Patienten Rezidive entwickeln. Dies erfordere 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 Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	inzidente, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland ^a	-	529–606
2	mit B-Vorläufer-ALL	70	370–424
3	mit Ph ⁺ B-Vorläufer-ALL	25–50	93–212
4	mit Ph ⁺ , CD19 ⁺ B-Vorläufer-ALL	95–100	88–212
5	mit einem 1. Rezidivs nach Erstlinientherapie mit einem TKI	25	22–53
6	für die im Falle eines 2. Rezidivs eine Behandlung mit Blinatumomab infrage kommt	25	6–13
7	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	89,4	5–12
a. niedrigste und höchste jährliche Fallzahl innerhalb des Zeitraums 2017 bis 2021 ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19 ⁺ : Cluster-of-Differentiation-19-positiv; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom-positiv; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor			

Schritt 1: inzidente, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland

Auf Grundlage einer Sonderauswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [2] weist der pU die Inzidenz pro Jahr der ALL bei Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren gemäß Diagnosecode C91.0- (ALL) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) in Deutschland für die Jahre 2017 bis 2021 aus. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen zur Inzidenz innerhalb des genannten Zeitintervalls ergibt sich eine Anzahl von 529 bis 606 inzidenten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL

Der pU weist darauf hin, dass gemäß den Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3] mit Stand von April 2026 insgesamt 70 % aller ALL-Erkrankungen bei Erwachsenen dem B-Zell-Vorläufer-Subtyp zuzuordnen sind. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ermittelt der pU eine Spanne von 370 bis 424 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer B-Vorläufer-ALL.

Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ B-Vorläufer-ALL

Für die Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit einer Ph⁺ Erkrankung innerhalb der Patientengruppe mit B-Vorläufer-ALL zieht der pU erneut die Empfehlungen des NCCN [3] sowie die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [4] heran. Diesen entnimmt er für Erwachsene Anteilswerte von 25 % bzw. 50 % der Patientinnen und Patienten mit einer Ph⁺ Erkrankung. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ermittelt der pU eine Spanne von 93 bis 212 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph⁺ B-Vorläufer-ALL.

Schritt 4: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL

Der pU zieht zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ sowie CD19⁺ B-Vorläufer-ALL 2 Publikationen heran. Aus der Übersichtsarbeit von Hoelzer et al. aus dem Jahr 2023 [5], einem Update zu zielgerichteten Therapien bei der ALL, lässt sich eine Spanne von 95 % bis 100 % der Patientinnen und Patienten mit CD19⁺ B-Vorläufer-ALL entnehmen. Die zweite Publikation stellt eine Fallanalyse von Raponi et al. [6] dar, in der 552 Fälle mit ALL zwischen den Jahren 2001 und 2009 an einem hämatologischen Zentrum in Italien untersucht wurden. Alle Fälle mit B-Vorläufer-ALL (n = 451) wiesen eine Cluster-of-Differentiation-19-Expression auf.

Der pU setzt die Anteilsspanne von 95 % bis 100 % auf die ermittelten Patientenzahlen aus dem vorherigen Schritt an und errechnet so eine Spanne von 88 bis 212 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁺, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 mit einem 1. Rezidiv nach Erstlinientherapie mit einem TKI

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten für diesen Schritt zieht der pU eine Studie von Abou Dalle et al. [7] heran, in der 233 zuvor unbehandelte Erwachsene mit Ph⁺ ALL aus den USA zwischen den Jahren 2001 und 2018 mit einer Chemotherapie mit hyperfraktioniertem Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason in Kombination mit einem TKI behandelt wurden. Demnach erlitten 57 der 233 beobachteten Patientinnen und Patienten (ca. 25 %) nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv nach einer 1. kompletten Remission. Der pU wendet diesen Anteil auf die in Schritt 4 ermittelte Patientenzahl an und errechnet so eine Spanne von 22 bis 53 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Weiterhin geht der pU implizit davon aus, dass alle dieser Patientinnen und Patienten auch in der nachfolgenden Therapielinie eine Behandlung mit einem TKI erhalten.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten aus Schritt 5, für die im Falle eines 2. Rezidivs eine Behandlung mit Blinatumomab infrage kommt

Der pU gibt an, dass er aus Ermangelung an weiterführender Literatur näherungsweise davon ausgeht, dass im Falle eines 2. oder weiteren Rezidivs für etwa 25 % der Patientinnen und Patienten nach 2 vorangegangenen TKI-Behandlungen eine Therapie mit Blinatumomab infrage kommt. Der pU setzt folglich den Anteil von 25 % auf die in Schritt 5 ermittelte Patientenzahl an und errechnet so eine Spanne von 6 bis 13 Patientinnen und Patienten.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,4 % [8,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 5 bis 12 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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 und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden nachfolgend dargestellt.

Zu den Schritten 2 und 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL sowie Ph⁺ B-Vorläufer-ALL

Bei den vom pU herangezogenen Referenzen der DGHO und der NCCN handelt es sich um Sekundärliteratur [3,4]. Die vom pU entnommenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit versehen, da den Quellen nicht zu entnehmen ist, wie diese Anteilswerte im Einzelnen ermittelt worden sind.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 mit einem 1. Rezidiv nach Erstlinientherapie mit einem TKI

Der pU nimmt implizit an, dass alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 sowohl in der Erstlinien- als auch in der nachfolgenden Therapielinie mit einem TKI behandelt werden. Dies ist für die Erstlinientherapie unter Berücksichtigung der DGHO-Empfehlungen für Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ B-Vorläufer-ALL nachvollziehbar [4].

Die Eignung des vom pU aus der Studie von Abou Dalle et al. [7] entnommenen Anteilswerts von 25 % ist für die nachfolgende Therapielinie allerdings fraglich. Dieser Anteilswert bezieht sich auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinientherapie mit einem TKI ein Rezidiv nach einer 1. kompletten Remission erlitten. Der pU geht dabei – wie oben bereits dargestellt – ebenfalls implizit davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten in der 2. Therapielinie nach Rezidiv eine TKI-Behandlung erhalten. Der Quelle ist jedoch zu entnehmen,

dass lediglich circa 18 % (= 43/233) der Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ ALL nach einem Rezidiv nach Erstlinientherapie tatsächlich auch eine weitere TKI-Behandlung erhielten.

Refraktäre Patientinnen und Patienten sind gemäß des vorliegenden Anwendungsgebietes [1] ebenfalls von der Zielpopulation umfasst. Es ist jedoch zu beachten, dass Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung in der Studie [7] ausgeschlossen wurden. Der pU nimmt somit keine explizite Berücksichtigung der refraktären Patientinnen und Patienten im Rahmen seiner Herleitung vor. Zudem kann ein Wechsel auf einen anderen TKI gemäß der DGHO-Empfehlungen [4] bereits im Rahmen der Erstlinientherapie erfolgen. Somit könnte bereits für Patientinnen und Patienten nach dem 1. Rezidiv eine Behandlung mit Blinatumomab im Rahmen des hier relevanten Anwendungsgebietes infrage kommen.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten aus Schritt 5, für die im Falle eines 2. Rezidivs eine Behandlung mit Blinatumomab infrage kommt

Das erneute Ansetzen des Anteils von 25 % in diesem Schritt ist mit Unsicherheit behaftet, da – wie der pU selbst anmerkt – dieser Anteil nicht mit einer Quelle belegt werden kann.

Zudem basiert der Anteilswert auf Patientinnen und Patienten, die aus einer Kombination aus einem TKI und Chemotherapie in der Erstlinie behandelt wurden. Wie den Empfehlungen der DGHO [4] zu entnehmen ist, stehen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ ALL und vorhandener minimaler Resterkrankung nach Konsolidierungstherapie neben Blinatumomab weitere Behandlungsalternativen zur Verfügung. Beispielsweise ist die Durchführung einer allogenen SZT abhängig von Alter und Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten möglich. Auch merkt der pU selbst an, dass jene Patientinnen und Patienten in seiner Herleitung nicht berücksichtigt wurden, die eine alternative Therapie u. a. mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Tisagenlecleucel ist als eine weitere Therapie für Betroffene ≤ 25 Jahre mit B-Zell-ALL u. a. nach dem 2. oder späteren Rezidiv zugelassen [10]. Es ist zu beachten, dass laut der Fachinformation von Blinatumomab [1] die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine alternativen Behandlungsoptionen haben sollten. Eine entsprechende, explizite Eingrenzung bei der Ermittlung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation nimmt der pU nicht vor.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im Vergleich zum vorangegangenen Verfahren zu Blinatumomab im deckungsgleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 [11] legt der pU im aktuellen Verfahren identische Quellen mit teilweise aktualisierten Daten vor und geht ansonsten methodisch überwiegend analog zu seinem damaligen Verfahren zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor. Im damaligen Verfahren wurde die GKV-Zielpopulation in der zugehörigen Dossierbewertung mit 5 bis 11 Patientinnen und Patienten quantifiziert [11]. Die in der Dossierbewertung adressierten Unsicherheiten bestehen auch für

das vorliegende Verfahren fort, weswegen auch für die im vorliegenden Verfahren ausgewiesenen Patientenzahlen davon auszugehen ist, dass diese mit Unsicherheit behaftet sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet unter Berücksichtigung der Daten der Sonderauswertung des ZfKD für die Inzidenz der ALL in den Jahren 2017 bis 2021 [2] (siehe Schritt 1) sowie einer stabilen Anzahl der GKV-Versicherten keine wesentlichen Veränderungen der Inzidenz der ALL in den kommenden 5 Jahren.

II 2 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen für Fragestellung 2 (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

II 2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der ALL nachvollziehbar und plausibel dar.

Blinatumomab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen [1]. Blinatumomab wird u. a. als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19⁺, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL. Bei Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 TKI fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.

Die hier relevante Zielpopulation besteht gemäß der Fragestellung 2 als Teil dieses Anwendungsgebietes aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph⁻), CD19⁺, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL.

Gemäß den Angaben des G-BA sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet Personen umfasst, für die eine allogene SZT prinzipiell infrage kommt.

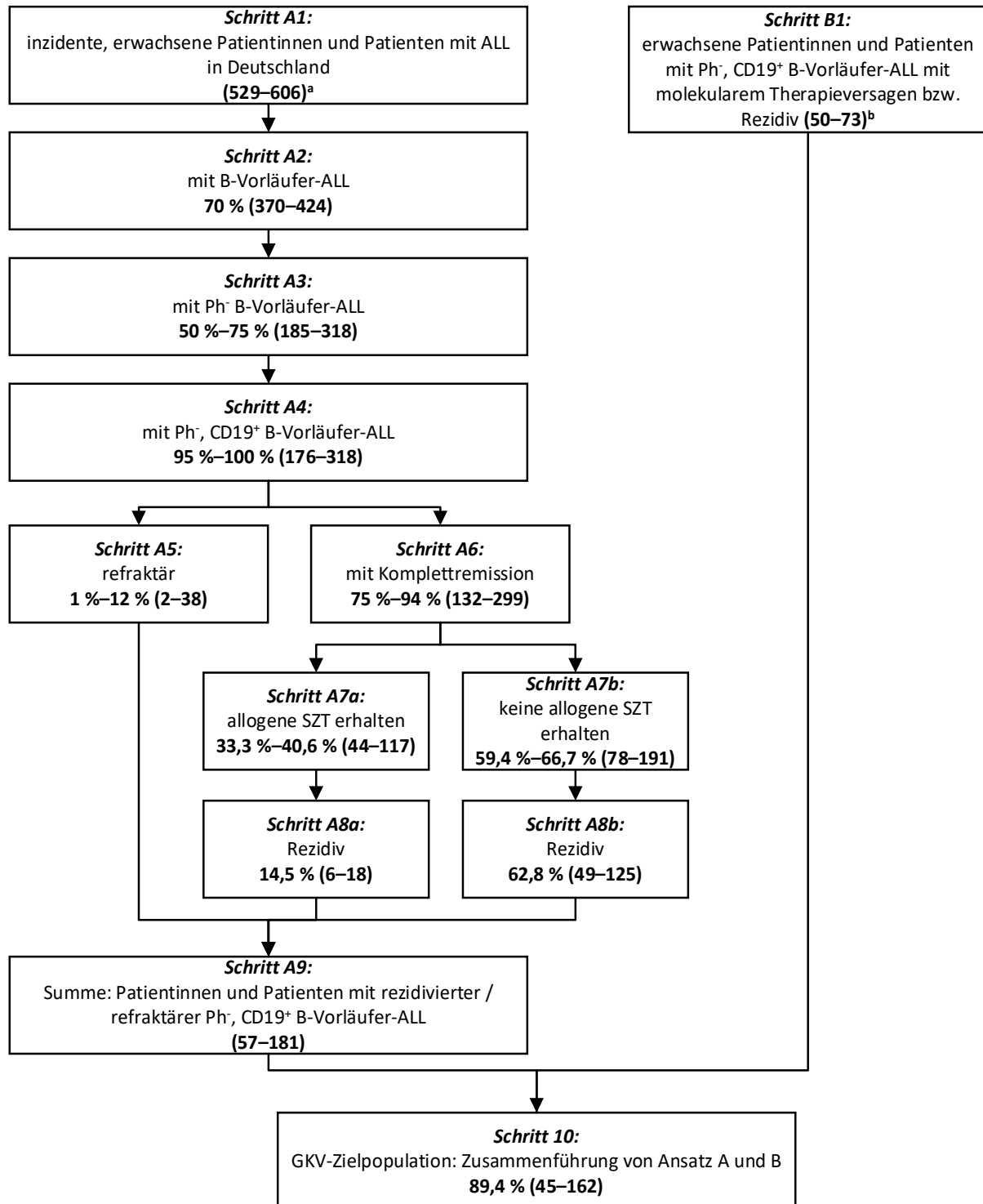
II 2.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt sich laut pU aus der erheblichen Verschlechterung der Prognose für Patientinnen und Patienten mit jedem Rezidiv. Dies erfordere unter anderem therapeutische Strategien mit einem Wirkmechanismus, der sich von den etablierten zytotoxischen und / oder zytostatischen Ansätzen unterscheide.

II 2.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 2.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über 2 Ansätze (im Folgenden als Ansatz A und B bezeichnet), die er am Ende zu einer Spanne zusammenführt. Ansatz A stellt eine Herleitung auf Basis von Literaturangaben dar, Ansatz B basiert auf einer Registerauswertung. Beide Ansätze werden im Folgenden beschrieben und in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt.



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

a. niedrigste und höchste jährliche Fallzahl innerhalb des Zeitraums 2017 bis 2021

b. niedrigste und höchste jährliche Fallzahl innerhalb des Zeitraums 2020 bis 2024

ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SZT: Stammzelltransplantation

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

Ansatz A: Herleitung der Zielpopulation mittels Literaturangaben

Die vom pU vorgelegte literaturgestützte Herleitung umfasst 9 Schritte, die nachfolgend beschrieben werden.

Schritt A1: inzidente, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland

Der pU zieht dieselbe Quelle wie in Fragestellung 1 heran [2] und weist für diesen Schritt eine Anzahl von 529 bis 606 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland aus.

Schritt A2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL

Auch für diesen Schritt zieht der pU dieselbe Quelle wie in Fragestellung 1 heran [3]. Erneut gibt er eine Spanne von 370 bis 424 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer B-Vorläufer-ALL an.

Schritt A3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁻ B-Vorläufer-ALL

Für die Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit einer Ph⁻ Erkrankung innerhalb der Patientengruppe mit B-Vorläufer-ALL zieht der pU analog zu Fragestellung 1 die Empfehlungen der DGHO [4] sowie erneut die des NCCN [3] heran. Er gibt im Umkehrschluss zu Fragestellung 1 eine Spanne von 50 % bis 75 % der Patientinnen und Patienten mit Ph⁻ Erkrankung an. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ermittelt der pU eine Spanne von 185 bis 318 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph⁻ B-Vorläufer-ALL.

Schritt A4: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL

Auch für Schritt A4 legt der pU dieselben Quellen wie in Fragestellung 1 zugrunde [5,6].

Der pU setzt die Anteilsspanne von 95 % bis 100 % auf die ermittelten Patientenzahlen aus dem vorherigen Schritt an und errechnet so eine Spanne von 176 bis 318 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL.

Schritt A5: Patientinnen und Patienten, die einen refraktären Verlauf zeigen

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die einen refraktären Verlauf zeigen, zieht der pU eine Spanne von 1 % bis 12 % heran, die er auf Basis von 2 Quellen [12,13] ermittelt.

Für die Untergrenze zieht der pU ein Abstract von Gökbüget et al. [12] zu neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALL oder lymphoblastischem Lymphom im Alter von 18 bis 55 Jahren heran, die im Zeitraum von August 2017 bis April 2021 innerhalb der Studie der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) eingeschlossen wurden. Von diesen Patientinnen und Patienten waren 638 von ALL betroffen.

Von den 326 Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL kam es bei 1 % zu einem refraktären Verlauf.

Für die Obergrenze zieht der pU ein weiteres Abstract von Gökbuget et al. [13] heran, in dem von 841 neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von 56 bis 86 Jahren mit Ph⁺ ALL der GMALL-Studie im Zeitraum von 2003 bis 2021 berichtet wird. Von 676 Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ B-Zell-ALL hatten 75 % eine Komplettremission und 13 % sind frühzeitig verstorben (insgesamt 88 %, eigene Berechnung). Im Umkehrschluss geht der pU davon aus, dass 12 % der Patientinnen und Patienten einen refraktären Verlauf aufwiesen.

Der pU überträgt die Spanne der Anteilswerte auf die Patientinnen und Patienten des vorherigen Schrittes und gibt eine Anzahl von 2 bis 38 Patientinnen und Patienten an, die einen refraktären Verlauf zeigen.

Schritt A6: Patientinnen und Patienten, die eine Komplettremission erreichen

Der pU zieht erneut die beiden in Schritt A5 genannten Abstracts von Gökbuget et al. heran [12,13] und entnimmt ihnen eine Spanne von 75 % [13] bis 94 % [12] derjenigen mit B-Zell-Vorläufer-ALL, die eine Komplettremission erreichen. Übertragen auf die Patientenzahlen in Schritt A4 gibt der pU somit eine Anzahl von 132 bis 299 Patientinnen und Patienten an, die eine Komplettremission erreichen.

Schritt A7a: Patientinnen und Patienten aus Schritt A6, die eine allogene SZT erhalten

Basierend auf den Publikationen von Hofer et al. [14] und Ganzel et al. [15] geht der pU davon aus, dass 33,3 % bis 40,6 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL und einer Komplettremission eine allogene SZT erhalten.

In der retrospektiven monozentrischen Studie analysierten Hofer et al. [14] alle Patientinnen und Patienten der Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie des Universitätsspitals Zürich, die zwischen 2009 und 2019 mit ALL neu diagnostiziert wurden. Von 75 Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL und erstmaliger Komplettremission wurde bei 25 (33,3 %) eine allogene SZT durchgeführt.

In der Publikation von Ganzel et al. (2020) [15] wird von einer internationalen, vom Medical Research Council (MRC) im Vereinigten Königreich und der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) gemeinsam in den USA durchgeführten Studie (UKALLXII/ECOG E2993) berichtet. Von 1752 Patientinnen und Patienten mit ALL in erstmaliger Komplettremission erhielten 711 (40,6 %) eine allogene SZT.

Der pU überträgt die Spanne auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt A6 und ermittelt eine Anzahl von 44 bis 117 Patientinnen und Patienten, die eine allogene SZT erhalten.

Schritt A8a: Patientinnen und Patienten aus Schritt A7a, die ein Rezidiv entwickeln

Der pU zieht für diesen Schritt die bereits genannte Publikation von Ganzel et al. (2020) [15] heran. Bei den 711 Patientinnen und Patienten mit allogener SZT ereignete sich bei 94 (13,2 %) ein Frührezidiv und bei 9 (1,3 %) ein Spätrezidiv. Aus den beiden Anteilswerten bildet der pU die Summe und gibt an, dass bei 14,5 % der Patientinnen und Patienten nach der allogenen SZT ein Rezidiv auftritt. Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt A7a ermittelt der pU eine Spanne von 6 bis 18 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt A7b: Patientinnen und Patienten aus Schritt A6, die keine allogene SZT erhalten

Im Umkehrschluss zu Schritt A7a (Patientinnen und Patienten, die eine allogene SZT erhalten) geht der pU davon aus, dass 59,4 % [15] bis 66,7 % [14] der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁻ B-Zell-Vorläufer-ALL und einer Komplettremission keine allogene SZT erhalten. Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt A6 ermittelt der pU eine Spanne von 78 bis 191 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt A8b: Patientinnen und Patienten aus Schritt A7b, die ein Rezidiv entwickeln

Der bereits erwähnten Publikation von Ganzel et al. (2020) [15] ist eine weitere Analyse der Patientinnen und Patienten in erstmaliger Komplettremission zu entnehmen. Betrachtet wurden Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie als Erstlinientherapie erhalten (n = 835) oder eine autologe SZT (n = 206). Der pU summiert die Anzahlen der Patientinnen und Patienten aus den beiden genannten Gruppen, die ein Frührezidiv oder ein Spätrezidiv entwickelt haben (Angabe des pU n = 654) und bildet den Anteil an allen mit erhaltener Chemotherapie oder autologen SZT als Erstlinientherapie (n = 1041). Durch dieses Vorgehen gibt der pU einen Anteilswert von 62,8 % an. Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt A7b ermittelt der pU eine Spanne von 49 bis 125 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt A9: Summe

Der pU summiert die Patientenzahlen der Schritte A5, A8a und A8b und weist als Ergebnis eine Spanne von 57 bis 181 Patientinnen und Patienten für Ansatz A aus.

Ansatz B: Herleitung der Zielpopulation mittels Registerauswertung

Die oben dargestellte Herleitung ergänzt der pU um eine Registerauswertung.

Die Registerauswertung basiert auf Daten des GMALL-Registers. An der GMALL-Studiengruppe sind zurzeit 145 Kliniken in Deutschland und 6 Kliniken in Österreich beteiligt [16]. Auf Grundlage einer gesonderten Anfrage bei dem Register gibt der pU die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph⁻, CD19⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL und mit molekularem Therapieversagen oder hämatologischem Rezidiv in Deutschland jeweils für die Jahre 2020 bis 2024 an. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen innerhalb des genannten Zeitintervalls ergibt sich eine Anzahl von 50 bis 73 Patientinnen und Patienten.

Schritt 10: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Zusammenführung der beiden Ansätze A + B)

Der pU führt die Ergebnisse der Herleitungen mittels Register- und Literatursauswertung zusammen. Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,4 % [8,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 45 bis 162 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 2.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt kann die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze (Ermittlung auf Basis von einer Registerevaluation) höher liegen. Die Obergrenze (Ermittlung auf Basis von Literaturangaben) ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend dargestellt.

Zu den Schritten A2 und A3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL sowie Ph⁻ B-Vorläufer-ALL

Bei den vom pU herangezogenen Referenzen der DGHO und der NCCN handelt es sich um Sekundärliteratur [3,4]. Die vom pU entnommenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit versehen, da den Quellen nicht zu entnehmen ist, wie diese Anteilswerte im Einzelnen ermittelt worden sind.

Zu den Schritten A5 und A6: Patientinnen und Patienten, die einen refraktären Verlauf zeigen bzw. eine Komplettremission erreichen

Bei den Publikationen von Gökbuget et al. [12,13] handelt es sich lediglich jeweils um Abstracts, in denen z. B. Angaben zu Behandlungen entsprechend verkürzt dargelegt werden, wodurch die Nachvollziehbarkeit eingeschränkt ist und die auf Basis dessen ermittelten Anteilswerte als mit Unsicherheit behaftet beurteilt werden müssen.

Zu Schritt A7: Patientinnen und Patienten aus Schritt A6, die eine allogene SZT erhalten

Zu den vom pU herangezogenen Publikationen von Hofer et al. und Ganzel et al. [14,15] ist anzumerken, dass die Übertragbarkeit auf die Patientinnen und Patienten des vorherigen Schrittes nur eingeschränkt gewährleistet ist, da sich die jeweils entnommenen Anteilswerte nicht ausschließlich auf jene Patientinnen und Patienten mit Ph⁻ B-Zell-Vorläufer ALL beziehen. So sind beispielsweise in der Publikation von Ganzel et al. [15] auch Patientinnen und Patienten mit einer T-ALL enthalten. Dies ist auch für die nachfolgenden Schritte in Ansatz A zu berücksichtigen, in denen der pU die beiden Publikationen [14,15] erneut heranzieht.

Zu den Schritten A8a und A8b: Patientinnen und Patienten aus Schritten A7a und A7b, die ein Rezidiv entwickeln

In der Publikation von Ganzel et al. (2020) [15] ist vermutlich nur das 1. Rezidiv betrachtet worden. Der Einsatz von Blinatumomab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation [1] jedoch nicht nur auf das 1. Rezidiv beschränkt. Unter Berücksichtigung von weiteren Rezidiven kann der Anteilswert ggf. auch höher liegen.

Zu Schritt A8b ist zusätzlich zu erwähnen, dass sich bei einer eigenen Berechnung des vom pU angegebenen Anteilswerts ein leicht abweichender Anteil (62,4 % statt 62,8 %) ergibt. Dies hat jedoch nur geringfügige Auswirkungen auf die vom pU für diesen Schritt angegebenen Patientenzahlen.

Zu Ansatz B: Inzidenzbestimmung mittels Registerauswertung

In der mitgelieferten Quelle zur Registerauswertung ist eine weitere Auswertung ersichtlich, in der inzidente Fälle mit ALL des GMALL-Registers u. a. der Jahre 2020 bis 2023 den gemeldeten inzidenten Fällen des Robert Koch-Instituts (RKI) im selben Zeitraum gegenübergestellt werden [17]. Die dargestellten Fälle des GMALL-Registers machen dabei 73 % derjenigen des RKI aus. Weiterhin ist der mitgelieferten Quelle zu entnehmen, dass in den Auswertungen jeweils nur das 1. Rezidiv berücksichtigt wurde. Der Einsatz von Blinatumomab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation [1] jedoch, wie oben bereits erwähnt, nicht nur auf das 1. Rezidiv beschränkt. Zudem sind der vom pU mitgelieferten Quelle zur Registerauswertung weitere Angaben zu Patientinnen und Patienten mit molekularen Rezidiven zu entnehmen, bei denen unklar ist, wieso der pU diese nicht zusätzlich berücksichtigt. Außerdem lässt sich der Quelle der Hinweis entnehmen, dass die Angaben zu Rezidiven insbesondere der Jahre 2021 bis 2024 aufgrund des Verzugs bei der Dokumentation nicht belastbar seien.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass die aus den Ergebnissen des GMALL-Registers entnommene Anzahlen nicht nach CD19⁺ und Cluster-of-Differentiation-19-negativer (B-Vorläufer-)ALL differenziert dargestellt sind, sodass davon ausgegangen wird, dass sie beide Formen umfassen. Der Anteil der relevanten CD19⁺ (B-Vorläufer-)ALL innerhalb der (B-Vorläufer-)ALL ist jedoch sehr hoch (siehe Schritt A4: 95 % bis 100 %), sodass dies nur zu einem geringfügigen überschätzenden Effekt führt.

Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass die Patientenzahlen aufgrund dieser Punkte auch höher liegen können.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es liegt ein vorangegangenes Verfahren mit einem ähnlichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 (Beschlussfassung 2023) zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel vor [18].

Brexucabtagen Autoleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL [19]. Das methodische Vorgehen sowie die zugrunde gelegten Quellen entsprechen in großen Teilen dem Vorgehen sowie den Quellen im aktuellen Verfahren. Im damaligen Verfahren wurden jedoch ebenfalls Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ B-Vorläufer-ALL berücksichtigt. Bei einer eigenen Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter ausschließlicher Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Ph⁻ B-Vorläufer-ALL erhält man eine GKV-Zielpopulation von 59 bis 112 Patientinnen und Patienten. Diese Spanne ist somit enger als die vom pU im aktuellen Verfahren angegebene Spanne von 45 bis 162 Patientinnen und Patienten. Für die Untergrenze im vorliegenden Verfahren ist darauf hinzuweisen, dass diese auch höher liegen kann (siehe Bewertung zu Ansatz B: Inzidenzbestimmung mittels Registerauswertung), allerdings bezieht sich die Untergrenze aus dem Verfahren zu Brexucabtagen Autoleucel – wie oben dargestellt – nur auf Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 26 Jahren. Die Obergrenze des vorliegenden Verfahrens beruht im Hinblick auf die Inzidenzbestimmung der ALL auf einem aktuelleren Datenstand und berücksichtigt zudem alle erwachsenen Patientinnen und Patienten.

II 2.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 2.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet unter Berücksichtigung der Daten der Sonderauswertung des ZfKD für die Inzidenz der ALL in den Jahren 2017 bis 2021 [2] (siehe Schritt A1) sowie einer stabilen Anzahl der GKV-Versicherten keine wesentlichen Veränderungen der Inzidenz der ALL in den kommenden 5 Jahren.

II 2.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Blinatumomab	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 (Fragestellung 1)	5–12	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet.
	Erwachsene mit Ph ⁻ , CD19 ⁺ , rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL (Fragestellung 2)	45–162	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation können in der Untergrenze (Ermittlung auf Basis von einer Registerauswertung) höher liegen. In der Obergrenze (Ermittlung auf Basis von Literaturangaben) sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
a. Angaben des pU ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19 ⁺ : Cluster-of-Differentiation-19-positiv; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁻ : Philadelphia-Chromosom-negativ; Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom-positiv; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

II 3 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV für Fragestellung 1 (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)

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

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- 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,
- Imatinib.

Der pU macht in Modul 3 D keine Kostenangaben zu den oben genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Stattdessen macht er Kostenangaben zu Blinatumomab auch im Rahmen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, 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 3.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Gemäß Fachinformation können Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit 2 Zyklen à 28 Tagen einer intravenösen Dauerinfusion mit Blinatumomab erhalten. Die Behandlungszyklen werden dabei durch ein 14-tägiges behandlungsfreies Intervall unterbrochen. Patientinnen und Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten [1]. Für die Behandlungsdauer setzt der pU somit eine Spanne von 2 Zyklen in der Untergrenze und bis zu 5 Zyklen in der Obergrenze an. Dies ist nachvollziehbar.

Für den Verbrauch gibt der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1] an, dass Blinatumomab im 1. Behandlungszyklus für die Behandlungstage 1 bis 7 mit einer Dosierung von 9 µ/Tag und für die Behandlungstage 8 bis 28 des 1. Behandlungszyklus sowie für alle weiteren Behandlungstage der nachfolgenden Behandlungszyklen in einer Dosierung von 28 µ/Tag angewendet wird. Diese Dosierung ist gemäß Fachinformation empfohlen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg, das das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen gemäß Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes [20] mit 78,3 kg umfasst.

Der pU ermittelt für den 1. Behandlungszyklus einen Verbrauch von 24 Durchstechflaschen. Diesem legt er einen Verbrauch von 3 Durchstechflaschen für die Behandlungstage 1 bis 7 zugrunde. Für alle weiteren Behandlungszyklen ermittelt der pU je einen Verbrauch von 28 Durchstechflaschen. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation [1].

II 3.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Blinatumomab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2026 wieder.

II 3.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt 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.

Es fallen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht bei den Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

II 4 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV für Fragestellung 2 (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- 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,
- Tisagenlecleucel,
- Brexucabtagen Autoleucel.

Der pU macht in Modul 3 A Kostenangaben zu Tisagenlecleucel sowie Brexucabtagen Autoleucel, die nachfolgend kommentiert werden. Zu den weiteren genannten Therapieoptionen macht der pU hingegen keine Kostenangaben. Die zusätzlichen Kostenangaben des pU im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin sowie zum Chemotherapieschema FLAG-IDA (Filgrastim, Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin) werden nachfolgend nicht dargestellt und nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sind.

II 4.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Gemäß Fachinformation können Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit 2 Zyklen à 28 Tagen einer intravenösen Dauerinfusion mit Blinatumomab erhalten. Die Behandlungszyklen werden dabei durch ein 14-tägiges behandlungsfreies Intervall unterbrochen. Patientinnen und Patienten, die eine komplette Remission nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten [1]. Für die Behandlungsdauer setzt der pU somit eine Spanne von 2 bis 5 Zyklen an. Dies ist nachvollziehbar.

Für den Verbrauch gibt der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1] an, dass Blinatumomab im 1. Behandlungszyklus für die Behandlungstage 1 bis 7 mit einer Dosierung von 9 µ/Tag und für die Behandlungstage 8 bis 28 des 1. Behandlungszyklus sowie für alle weiteren Behandlungstage der nachfolgenden Behandlungszyklen in einer Dosierung von 28 µ/Tag angewendet wird. Diese Dosierung ist gemäß Fachinformation empfohlen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg, das das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen gemäß Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes [20] mit 78,3 kg umfasst.

Der pU ermittelt für den 1. Behandlungszyklus einen Verbrauch von 24 Durchstechflaschen. Diesem legt er einen Verbrauch von 3 Durchstechflaschen für die Behandlungstage 1 bis 7 zugrunde. Für alle weiteren Behandlungszyklen ermittelt der pU je einen Verbrauch von 28 Durchstechflaschen. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation [1].

Für Tisagenlecleucel und Brexucabtagen Autoleucel gibt der pU korrekt gemäß der entsprechenden Fachinformationen [10,19] an, dass die Wirkstoffe jeweils als 1-malige Infusion verabreicht werden.

Tisagenlecleucel wird gewichtsunabhängig verabreicht. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tisagenlecleucel entsprechen der Fachinformation [10].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Brexucabtagen Autoleucel entsprechen ebenfalls der Fachinformation [19].

II 4.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Blinatumomab, Tisagenlecleucel und Brexucabtagen Autoleucel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe von 15.02.2026 wieder. Für Tisagenlecleucel und Brexucabtagen Autoleucel 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) [21] hat die Leistung „Gabe von Chimärer Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ den Neue-Untersuchungs-und-Behandlungsmethoden(NUB)-Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2026 krankenhausindividuelle NUB-Entgelte für die Kosten von Tisagenlecleucel und Brexucabtagen Autoleucel vereinbart werden können.

II 4.3 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 und Brexucabtagen Autoleucel setzt der pU Kosten zu der gemäß Fachinformationen [10,19] zu verabreichenden Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid und Fludarabin 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 für Tisagenlecleucel Kosten für eine alternative Chemotherapie zur LDC mit Cytarabin und Etoposid. Diese wird laut Fachinformation jedoch nur für bestimmte Patientengruppen empfohlen und daher nicht bewertet.

Gemäß den Fachinformationen von Tisagenlecleucel [10] und Brexucabtagen Autoleucel [19] 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) 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 4.2) ein krankenhausindividuelles Entgelt für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2026-220 [22]), vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt. Insgesamt können somit die Kosten abweichen.

II 4.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Blinatumomab	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 (Fragestellung 1)	128 155,04–335 174,72 ^a	0 ^a	0 ^a	128 155,04–335 174,72 ^a	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.
	Erwachsene mit Ph ⁻ , CD19 ⁺ , rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL (Fragestellung 2)					
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Individualisierte Therapie unter Auswahl von	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 (Fragestellung 1)	keine Angabe				Der pU macht keine Angaben.
Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Prednison oder Prednisolon oder Dexamethason						
Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin						

Tabelle 3: 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	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
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, Vincristin und Pegaspargase						

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
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						

Tabelle 3: 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	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Methotrexat in Kombination mit Dexamethason, Pegaspargase und Vincristin Prednison in Kombination mit Vincristin Imatinib						
Individualisierte Therapie unter Auswahl von 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	Erwachsene mit Ph ⁻ , CD19 ⁺ , rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL (Fragestellung 2)	keine Angabe				Der pU macht keine Angaben.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
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						

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Tisagenlecleucel		239 000,00 ^a	441,43 ^b – 919,88 ^{a, c}	0 ^a	239 441,43 ^b – 239 919,88 ^{a, c}	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Untergrenze der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen umfasst eine Chemotherapie zur LDC, die nur für bestimmte Patientengruppen empfohlen wird. Zudem fallen jeweils 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.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Brexucabtagen Autoleucel		271 000,00 ^a	396,40 ^a	0 ^a	271 396,40 ^a	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen jeweils 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.
a. Angaben des pU 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 kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid c. Kosten unter Berücksichtigung einer Chemotherapie zur LDC aus Cyclophosphamid und Fludarabin ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Hyper-CVAD: hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin; LDC: Lymphozytendepletion; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor						

II 4.5 Versorgungsanteile

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

II 5 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) [online]. 11.2025. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. ALL - Anzahl der Neuerkrankungen von 2017 bis 2021. Data on file. 2024.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026 [online]. 2026. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
4. 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. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.
5. 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>.
6. 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>.
7. Abou Dalle I, Kantarjian HM, Short NJ et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol 2019; 94(12): 1388-1395. <https://doi.org/10.1002/ajh.25648>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - November 2025 [online]. 2025. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte>.

9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stichtag 30.09.2025 [online]. 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>.
10. Novartis Pharma. Kymriah 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel) [online]. 09.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022124>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (Philadelphia-Chromosompositive akute lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-04_blinatumomab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
12. Gökbüget N, Stelljes M, Viardot A et al. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). Blood 2021; 138(Suppl 1): 362. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146306>.
13. Gökbüget N, Viardot A, Steffen B et al. Outcome of 841 Older Patients (>55 yrs) with Newly Diagnosed Ph/BCR-ABL Negative ALL Prospectively Treated According to Pediatric-Based, Age-Adapted GMALL Protocols. Blood 2022; 140(Suppl 1): 121-123. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158934>.
14. Hofer KD, Schanz U, Schwotzer R et al. Real-world outcomes in elderly ALL patients with and without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center evaluation over 10 years. Ann Hematol 2022; 101(5): 1097-1106. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04793-z>.
15. Ganzel C, Wang XV, Rowe JM et al. At three years, patients with acute lymphoblastic leukaemia are still at risk for relapse. Results of the international MRC UKALLXII/ECOG E2993 trial. Br J Haematol 2020; 191(1): 37-43. <https://doi.org/10.1111/bjh.16616>.
16. Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt. GMALL; Multizentrische Studiengruppe für die akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen [online]. 2026 [Zugriff: 17.07.2026]. URL: <https://www.uct-frankfurt.de/gmall/>.
17. Gökbüget N. GMALL-Patientenregister - Jahresbericht 2023-2024. Data on file. 2025.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brexucabtagen-Autoleucel (akute lymphatische r/r B-Zell-Leukämie, ab 26 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-34_brexucabtagen-autoleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

19. Kite Pharma. Fachinformation Tecartus (Brexucabtagen autoleucel) [online]. 11.2025. URL: https://www.gileadpro.de/-/media/project/gileadpro/germany/product-catalog/tecartus/fachinformation/fachinformation_tecartus_infusionsdispersion_gilead.pdf.
20. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
21. 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).
22. 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.