

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph ⁻ CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist ^b	individualisierte Therapie^{c, d, e} unter Auswahl von ▪ Tisagenlecleucel ▪ einer systemischen Chemotherapie mit: ▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin ▫ Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin^f ▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon^f ▫ Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid^f ▫ Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF^f ▫ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC1] ▫ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC2]^f ▫ Dexamethason, Ara-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC3]^f ▫ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF ± Idarubicin^f ▫ Dexamethason, Mitoxantron, PEG-Asparaginase, Vincristin^f ▫ Dexamethason, Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Vincristin ▫ Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat ▫ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF ▫ Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin^f

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

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

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

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

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

Ergebnisse

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph ⁻ CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist ^b	individualisierte Therapie ^{c, d, e} unter Auswahl von ▪ Tisagenlecleucel ▪ einer systemischen Chemotherapie mit: ▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin ▫ Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin^f ▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon^f ▫ Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid^f ▫ Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF^f ▫ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC1] ▫ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC2]^f ▫ Dexamethason, Ara-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC3]^f ▫ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF ± Idarubicin^f ▫ Dexamethason, Mitoxantron, PEG-Asparaginase, Vincristin^f ▫ Dexamethason, Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Vincristin ▫ Doxorubicin, PEG-Asparaginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat ▫ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF ▫ Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin^f	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind gemäß G-BA Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommt. Es wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird. c. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters getroffen.		

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

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