

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 einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph^-), Cluster-of-Differentiation-19-positiver (CD19^+) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %.

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

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit Ph^- CD19^+ B-Zell-Vorläufer-ALL in erster kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % ^b	eine individualisierte Therapie ^{c, d} unter Auswahl von: ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Methotrexat, Pegaspargase, Prednison, Thioguanin und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Thioguanin und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin ▪ Cytarabin in Kombination mit Methotrexat und Pegaspargase ▪ Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin ▪ Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison und Vincristin ▪ Prednison in Kombination mit Vincristin

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
2	Erwachsene mit Ph ⁻ CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % ^b	eine individualisierte Therapie^{d, e} 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
a. Dargestellt ist jeweils 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 der Induktionstherapie, des Alters, der Komorbiditäten, der Organfunktion und des Allgemeinzustands 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. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Zeitpunkts des Rezidivs, des Krankheitsverlaufs, des Alters, der Komorbiditäten, der Organfunktion und des Allgemeinzustands getroffen. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRD: minimale Resterkrankung; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ		

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, indem er ausschließlich Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten in zweiter kompletter

Remission) in Modul 4C bearbeitet. Zudem benennt der pU abweichend von der Festlegung des G-BA allein Blinatumomab als Vergleichstherapie. Dies begründet der pU unter anderem damit, dass gemäß internationaler Leitlinien Blinatumomab den etablierten Therapiestandard bei MRD-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL darstellen würde. Dies ist nicht sachgerecht. Die vorliegende Bewertung hat vielmehr zum Ziel, die Frage zu beantworten, ob Blinatumomab einen Zusatznutzen gegenüber dem therapeutischen Standard ohne Einbezug der Intervention selbst hat.

Fragestellung 1 bearbeitet der pU nicht, sondern gibt im Dossier an, dass das Anwendungsgebiet der neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁻CD19⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL mit Behandlung im Rahmen der Konsolidierungstherapie (siehe parallel laufende Dossierbewertung zum Auftrag A26-61) die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 im vorliegenden Anwendungsgebiet miteinschließe. Ein reiner Verweis auf ein anderes Nutzenbewertungsverfahren zur Beantwortung einer Fragestellung ist nicht sachgerecht. Zudem liegen gemäß Fachinformation zwei getrennt zugelassene Anwendungsgebiete vor.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt für beide Fragestellungen 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend gemeinsam.

Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde für beide Fragestellungen keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

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)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit Ph ⁺ CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL in erster kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % ^b	eine individualisierte Therapie ^{c, d} unter Auswahl von: ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Methotrexat, Pegaspargase, Prednison, Thioguanin und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Thioguanin und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin und Vincristin ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin ▪ Cytarabin in Kombination mit Methotrexat und Pegaspargase ▪ Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin ▪ Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison und Vincristin ▪ Prednison in Kombination mit Vincristin	Zusatznutzen nicht belegt

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	Erwachsene mit Ph ⁺ CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL in zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % ^b	eine individualisierte Therapie^{d, e} 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	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. 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 der Induktionstherapie, des Alters, der Komorbiditäten, der Organfunktion und des Allgemeinzustands 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. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Zeitpunkts des Rezidivs, des Krankheitsverlaufs, des Alters, der Komorbiditäten, der Organfunktion und des Allgemeinzustands getroffen. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRD: minimale Resterkrankung; 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 ab. Dort hatte der G-BA für beide Fragestellungen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.