

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 26.05.2026 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 Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph^-), Cluster-of-Differentiation-19-positiven (CD19^+) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Blinatumomab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ^b	individualisierte Therapie^{c, d, e} unter Auswahl von ▪ Tisagenlecleucel, ▪ eine systemische Chemotherapie mit: ▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin, ▫ Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin, ▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon, ▫ Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid ▫ Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF ▫ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase (HC1) ▫ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase (HC2) ▫ Dexamethason, ARA-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase (HC3) ▫ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF ± Idarubicin ▫ Dexamethason, Mitoxantron, Pegasparaginase, Vincristin, ▫ Dexamethason, Doxorubicin, Pegasparaginase, Vincristin, ▫ Doxorubicin, Pegasparaginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat, ▫ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF und ▫ Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß des 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. c. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist eine intensive Konsolidierungstherapie empfohlen. Diese umfasst gemäß G-BA mehrere Konsolidierungsschritte und kann sowohl als zyklische Konsolidierungstherapie mit wechselnden Substanzen als auch als eine sequenzielle Konsolidierungstherapie erfolgen. d. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters 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. ARA-C: Cytarabin; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HC: High Risk Consolidation; MRD: minimale Resterkrankung; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ	

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Der pU benennt dabei neben Tisagenlecleucel seinen eigenen Wirkstoff Blinatumomab und eine individualisierte Polychemotherapie unter Auswahl verschiedener Wirkstoffe ohne spezifische Benennung möglicher Chemotherapie-Kombinationen als alternative Vergleichstherapien. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt diese Abweichung jedoch ohne Konsequenz, da die vom pU vorgelegte Studie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie hinreichend abbildet. Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Blinatumomab wird die Studie 20120215 herangezogen.

Die Studie 20120215 ist eine abgeschlossene, offene, multizentrische RCT, in der Blinatumomab gegenüber einer Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3 (HC3) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph^- , $CD19^+$ B-Zell-Vorläufer-ALL verglichen wurde. Die Studie 20120215 wurde innerhalb der Infrastruktur der internationalen Therapieoptimierungsstudie International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL 2010 (IntReALL-HR-2010) durchgeführt. Nach Abschluss der Induktionschemotherapie und von 2 Hochrisiko-Konsolidierungstherapie-Blöcken (HC1 und HC2) in der IntReALL-HR-2010-Studie wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von > 28 Tage bis < 18 Jahre in die Studie 20120215 eingeschlossen. Voraussetzung war eine Hochrisiko Ph^- , $CD19^+$ B-Zell-Vorläufer-ALL im 1. Rezidiv, wobei zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie 20120215 ein zytologischer Knochenmarkstatus von M1 ($< 5\%$ Blasten, bei ausreichender Zellularität und regenerierender Hämatopoese) oder M2 ($\geq 5\%$ und $< 25\%$ Blasten) vorliegen musste.

Insgesamt wurden 111 pädiatrische Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder zu einer Behandlung mit Blinatumomab ($N = 54$) oder HC3 ($N = 57$) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmarkstatus mit MRD-Status (M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2). Die Behandlung mit Blinatumomab im Interventionsarm und den eingesetzten Wirkstoffen im Konsolidierungsblock HC3 im Vergleichsarm erfolgte weitestgehend gemäß der Fachinformationen. HC3 umfasste folgende Wirkstoffe: Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin und Pegasparaginase oder Erwiniaasparaginase.

Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss der Konsolidierungstherapie (HC1, HC2 und HC3) in einem beliebigen Behandlungsarm eine zytomorphologische komplette Remission 2 (M1-Knochenmark, keine Blasten im peripheren Blut, keine extramedulläre Erkrankung) erreichten, waren für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) vorgesehen. Die alloHSZT als solches war nicht Teil der Studien 20120215 bzw. IntReALL-HR-2010. Die Nachbeobachtung (Langzeit-Follow-up) wurde für alle Patientinnen und Patienten bis 36 Monate nach der alloHSZT der letzten eingeschlossenen Patientin bzw. Patienten fortgesetzt.

Primärer Endpunkt der Studie war das ereignisfreie Überleben (EFS). Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorie Mortalität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL erfolgt in Deutschland überwiegend im Rahmen von Registern und Therapieoptimierungsstudien. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel und verschiedenen Polychemotherapie-Blöcken festgelegt.

Aktuell werden im vorliegenden Anwendungsgebiet ein nationales Register (ALL-REZ-BFM-Beobachtungsstudie) sowie eine Therapieoptimierungsstudie mit internationalem Behandlungsprotokoll (IntReALL-HR-2010) eingesetzt, innerhalb derer die Patientinnen und Patienten behandelt werden. Das Therapieschema bei ALL umfasst regelhaft eine Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Konsolidierungschemotherapie (umfasst mehrere und unterschiedliche Polychemotherapie-Blöcke) und einer anschließenden Erhaltungstherapie oder bei entsprechender Risikokonstellation wie im vorliegenden Anwendungsgebiet einer alloHSZT. Je nach Behandlungsprotokoll enthalten die Chemotherapie-Blöcke unterschiedliche Wirkstoffkonstellationen und Dosierungsschemata, sowie unterschiedliche Reihenfolgen der Konsolidierungschemotherapie-Blöcke.

Die in die Studie 20120215 eingeschlossenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden vor Randomisierung gemäß des internationalen IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokolls vorbehandelt. Für dieses Behandlungsprotokoll wurde die Induktionschemotherapie des UK-ALL-R3-Behandlungsprotokolls und die 3 Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Blöcke des AIEOP-BFM-ALL-Behandlungsprotokolls als Grundlage für die Therapiestrategie genutzt.

Zu Beginn der Studie 20120215 hatten die Patientinnen und Patienten bereits eine Induktionstherapie sowie Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Blöcke 1 und 2 (HC1 und HC2) gemäß des IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokolls erhalten, sodass zum Studienzeitpunkt der Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Block 3 (HC3) die am besten

geeignete Option für die Patientinnen und Patienten darstellte. Die Induktionstherapie und die 3 Konsolidierungschemotherapie-Blöcke sind von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst. Vor dem Hintergrund der als adäquat anzusehenden Vortherapie in deutschen Versorgungskontext wird die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt als hinreichend umgesetzt bewertet.

Tausch der Reihenfolge der Hochrisiko Konsolidierungschemotherapie Blöcke

Das IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll nutzt für die Konsolidierungstherapie die 3 Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Blöcke des AIEOP-BFM-ALL-Behandlungsprotokolls. Im IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll wurde jedoch die Reihenfolge der beiden letzten Blöcke geändert. Die Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Blöcke 2 und 3 des AIEOP-BFM-ALL-Behandlungsprotokolls wurden in vertauschter Reihenfolge in der IntReALL-HR-2010-Studie eingesetzt und in ihrer Dosierung angepasst.

Eine Begründung für die Änderung der Reihenfolge liegt nicht vor. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei der IntReALL-HR-2010-Studie um eine internationale Therapieoptimierungsstudie handelt. Da die jeweiligen Konsolidierungschemotherapie-Blöcke unverändert Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und der G-BA die Therapieoptionen nicht als festgelegte Sequenzen, sondern als jeweils eigenständige Behandlungsoptionen definiert hat, stellt die Modifikation der Reihenfolge einzelner Konsolidierungschemotherapie-Blöcke keine Abweichungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Vor diesem Hintergrund bleiben die beschriebenen Änderungen der Sequenz für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Austausch einer Wirkstoffkomponente (Vindesin durch Vincristin) im Vergleichsarm HC3

Im IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll wurde im Vergleichsarm für den 3 Hochrisiko-Konsolidierungsblock Vindesin durch Vincristin ersetzt. Der Austausch erfolgte aufgrund von Lieferengpässen in einzelnen teilnehmenden Studienländern. Beide Wirkstoffe sind semisynthetische Zytostatika aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide und pharmakologisch eng miteinander verwandt. Der Austausch der beiden Wirkstoffe wird auch durch die relevante deutschen Fachgesellschaften empfohlen und entspricht somit dem deutschen Versorgungskontext. Daher hat die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Dosierungsanpassung der Konsolidierungschemotherapie HC3 im Vergleichsarm

Der Konsolidierungschemotherapie-Block HC3 umfasst Dexamethason, Methotrexat, Ifosfamid, Daunorubicin und Pegasparginase. Im IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll wurden für diesen Block gegenüber dem AIEOP-BFM-ALL-Behandlungsprotokoll mehrere Dosierungs- und Anwendungsanpassungen vorgenommen, die in der Studie des pU umgesetzt wurden. Dazu zählen eine reduzierte Dexamethason- und Methotrexat-Dosis, eine

verlängerte Methotrexat-Infusionsdauer und eine verringerte Pegasparginase-Dosis. Bei der Prämedikation für die intrathekale ZNS-Prophylaxe wurde anstelle einer Methotrexat-Monotherapie im AIEOP-BFM-ALL-Behandlungsprotokoll eine triple intrathekale Therapie eingesetzt.

Die Anpassungen wurden bereits durch die IntReALL-HR-2010-Studiengruppe im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie festgelegt und mit einer Reduktion therapieassoziierter Toxizität begründet. Zudem sind die eingesetzten Dosierungen durch die jeweiligen Fachinformationen abgedeckt. Vor diesem Hintergrund bleiben die Dosierungsanpassungen für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Fazit zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Unter Berücksichtigung der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten (Induktion, HC1 und HC2 des IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokolls) wird davon ausgegangen, dass für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie 20120215 eine hinreichende patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte. Auf Basis der Ergebnisse der Studie 20120215 können jedoch nur Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab für solche pädiatrische Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die eine Therapie mit Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Block HC3 die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Datenschnitte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 22.03.2023 (finale Analyse) analog zum Vorgehen des pU zur Bewertung aller Endpunkte herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) bei Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT erhoben wurden. Bei Patientinnen und Patienten mit einer alloHSZT wurden die Nebenwirkungen bis 90 Tage nach erfolgter alloHSZT erhoben. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Angaben zum Studienverlauf

Für die Beobachtungsdauer der Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben) gibt der pU an, diese mittels inverser Kaplan-Meier-Methode berechnet zu haben. Die im Modul 4 E vorgelegten medianen

Beobachtungsdauern unterscheiden sich jedoch deutlich zwischen den Behandlungsarmen. Im Hinblick auf die Verteilung der Ereignisse und Zensierungen, die sich aus den Kaplan-Meier-Kurven ergeben, sind die Angaben zur Beobachtungsdauer nicht plausibel. Die dazugehörigen inversen Kaplan-Meier-Kurven wurden vom pU nicht vorgelegt. Die vorgelegten Angaben zum Studienverlauf sind daher nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. Aus den Kaplan-Meier-Kurven lässt sich für den vorliegenden Datenschnitt nicht entnehmen, dass sich die Beobachtungsdauer für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben) zwischen den Behandlungsarmen systematisch voneinander unterscheiden.

Anhand der Angaben zur Beobachtungsdauer der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist zu sehen, dass der pU für die Beobachtungsdauer der UEs nur den Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage im Dossier vorgelegt hat. Eine längere Nachbeobachtungszeit der UEs bis 90 Tage nach erfolgter alloHSZT war jedoch gemäß Studienprotokoll vorgesehen. Insgesamt erhielt ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine alloHSZT, sodass für diese Patientinnen und Patienten eine längere Beobachtungsdauer zu erwarten gewesen wäre. Vor diesem Hintergrund wäre es sachgerecht und erforderlich gewesen, die präspezifizierten Daten zur längeren Beobachtungsdauer bis 90 Tage nach alloHSZT vorzulegen, um die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen in einem längeren Beobachtungszeitraum beurteilen zu können.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird als hoch eingestuft. Grund dafür sind unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen und fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs sowie die spezifischen UEs schwerwiegende neurologische Toxizität und schwere Infektionen ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des großen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Zudem ergibt sich für die nicht schweren / nicht schwerwiegenden UE Fieber und Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial durch die subjektive Endpunkterhebung bzw. Entscheidung zum Abbruch durch die fehlende Verblindung.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Blinatumomab im Vergleich zu einer HC3-Therapie.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ergibt sich sowohl für die Ereignisrate als auch für das ereignisfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Blinatumomab im Vergleich zu einer HC3-Therapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie 20120215 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Blinatumomab im Vergleich zu einer HC3-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs

Für den Endpunkt SUEs und schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Blinatumomab im Vergleich zu einer HC3-Therapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Blinatumomab im Vergleich zu einer HC3-Therapie.

Spezifische UEs

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Blinatumomab im Vergleich zu einer HC3-Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwerwiegende neurologische Toxizität (SUEs)

Für den Endpunkt schwerwiegende neurologische Toxizität (SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Blinatumomab im Vergleich zu einer HC3-Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere Infektionen (schwere UEs)

Für den Endpunkt schwere Infektionen (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Blinatumomab im Vergleich zu einer HC3-Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Weitere spezifische UEs**Fieber (UE), Schleimhautentzündung (schweres UE)**

Für die Endpunkte Fieber (UE) und Schleimhautentzündung (schweres UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Blinatumomab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch Blinatumomab im Vergleich zu einer HC3-Therapie.

Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE), Stomatitis (schweres UE)

Für die Endpunkte Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE) und Stomatitis (schweres UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab. Es ergibt sich ein jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Blinatumomab im Vergleich zu einer HC3-Therapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Blinatumomab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich fast ausschließlich positive Effekte von Blinatumomab im Vergleich zu einer HC3-Therapie im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beziehen diese sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum, der ausschließlich den 3. Konsolidierungsblock (zuzüglich 30 Tage) umfasst.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Des Weiteren zeigen sich positive Effekte für die beiden übergeordneten Endpunkte der schweren

UEs und SUEs jeweils mit dem Ausmaß erheblich bzw. gering, sowie bei 2 spezifischen UEs der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen jeweils von erheblichem Ausmaß. Demgegenüber stehen negative Effekte bei 2 spezifischen UEs jeweils mit einem nicht quantifizierbaren Ausmaß in der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen bzw. einem beträchtlichen Ausmaß in der Kategorie der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen.

Zusammenfassend gibt es für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph^- , CD19^+ B-Zell-Vorläufer-ALL einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ^b	individualisierte Therapie^{c, d, e} unter Auswahl von ▪ Tisagenlecleucel, ▪ eine systemische Chemotherapie mit: ▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin, ▫ Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin, ▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon, ▫ Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid ▫ Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF ▫ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC1] ▫ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC2] ▫ Dexamethason, ARA-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC3] ▫ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF $\pm$ Idarubicin ▫ Dexamethason, Mitoxantron, Pegasparaginase, Vincristin, ▫ Dexamethason, Doxorubicin, Pegasparaginase, Vincristin, ▫ Doxorubicin, Pegasparaginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat, ▫ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF und ▫ Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^f

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß des 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. c. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist eine intensive Konsolidierungstherapie empfohlen. Diese umfasst gemäß G-BA mehrere Konsolidierungsschritte und kann sowohl als zyklische Konsolidierungstherapie mit wechselnden Substanzen als auch als eine sequenzielle Konsolidierungstherapie erfolgen. d. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters 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. f. Auf Basis der Studie 20120215 können nur Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab für pädiatrische Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die eine Therapie mit Hochrisiko-Konsolidierungstherapie-Block HC3 (und der damit verbundenen Therapiestrategie) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, für die eine andere patientenindividuelle Therapie geeignet ist, übertragen werden können. ARA-C: Cytarabin; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CFS: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HC: High Risk Consolidation; MRD: minimale Resterkrankung; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.