

Blinatumomab (B-ALL, Hochrisiko-Erstrezidiv, Kinder und Jugendliche ≥ 1 Monat)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 14 squares are light blue, the 15th is dark blue, the 16th is medium blue, the 17th is light blue, and the 18th is dark blue. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on the 15th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-60

Version: 1.0

Stand: 27.08.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2328

DOI: 10.60584/A26-60

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Blinatumomab (B-ALL, Hochrisiko-Erstrezidiv, Kinder und Jugendliche ≥ 1 Monat) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.05.2026

Interne Projektnummer

A26-60

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-60>

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, Hochrisiko-Erstrezidiv, Kinder und Jugendliche ≥ 1 Monat); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-60>.

Schlagwörter

Blinatumomab, Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie, Kind, Adoleszent, Nutzenbewertung, NCT02393859

Keywords

Blinatumomab, Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02393859

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und dem Förderkreis für krebskranke Kinder und Jugendliche Bonn e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie Förderkreis für krebskranke Kinder und Jugendliche Bonn e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sophie Pauge
- Christiane Balg
- Ivona Djuric
- Katharina Frangen
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Leonie Schürmeyer
- Corinna ten Thoren
- 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
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 pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, Cluster of Differentiation-19 positiven B-Zell-Vorläufer-akuten lymphatischen Leukämie im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

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 26.05.2026 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

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.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.18
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.21
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.21
I 3.2 Studiencharakteristika	I.21
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.41
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.41
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.47
I 4.3 Ergebnisse	I.48
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.53
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.54
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.54
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.57
I 6 Literatur	I.61
I Anhang A Suchstrategien.....	I.64
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.65
I Anhang B.1 Gesamtüberleben	I.65
I Anhang B.2 Scheitern des kurativen Therapieansatzes.....	I.65
I Anhang B.3 Nebenwirkungen	I.66
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.69
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.74

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Blinatumomab.....	I.7
Tabelle 3: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Blinatumomab.....	I.19
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. individualisierte Therapie	I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3	I.24
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3	I.33
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3	I.34
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3.....	I.37
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3	I.40
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3.....	I.42
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3	I.47
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3	I.49
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Blinatumomab vs. HC3.....	I.55
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Blinatumomab im Vergleich zu HC3	I.58
Tabelle 17: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.59
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3.....	I.69
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3	I.71
Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3	I.72
Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3.....	I.73

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der IntReALL-HR-2010-Therapieoptimierungsstudie	I.26
Abbildung 2: Design der Studie 20120215	I.27
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)	I.65
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben) der Studie 20120215, Finaler Datenschnitt (22.03.2023)	I.65
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)	I.66
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)	I.66
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)	I.67
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwerwiegende neurologische Toxizität der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)	I.67
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwere Infektionen der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)	I.68

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ARA-C	Cytarabin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CD19 ⁺	Cluster-of-Differentiation-19-positiv
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EFS	ereignisfreies Überleben
FDA	U.S. Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HC	Hochrisiko-Konsolidierungstherapie
IntReALL-HR	International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRD	Minimale Resterkrankung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom-negativ
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ZNS	Zentralnervensystem

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), Pegasparginase/Erwiniaasparaginase (HC1) ▫ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparginase/Erwiniaasparaginase (HC2) ▫ Dexamethason, ARA-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparginase/Erwiniaasparaginase (HC3) ▫ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF $\pm$ Idarubicin ▫ Dexamethason, Mitoxantron, Pegasparginase, Vincristin, ▫ Dexamethason, Doxorubicin, Pegasparginase, Vincristin, ▫ Doxorubicin, Pegasparginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat, ▫ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF und ▫ Pegasparginase, 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 (mehrsseitige 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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 (siehe Abschnitt I 3.2, Abschnitt zum Studiendesign). 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.

I 3 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 wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. individualisierte Therapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
20120215	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5,6]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
20120215	RCT ^c , offen, parallel	pädiatrische Patientinnen und Patienten von > 28 Tage bis < 18 Jahre mit Hochrisiko-Erstrezidiv ^{d,e} einer Ph ⁻ CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL ^f im Rahmen der Konsolidierungstherapie ^g	Blinatumomab (N = 54) HC3 ^a (N = 57)	Screening: bis zu 3 Wochen Behandlung: ▪ Blinatumomab: 4 Wochen ▪ HC3: 1 Woche Nachbeobachtung ^h : ▪ maximal bis 36 Monate nach alloHSZT der letzten Patientin / des letzten Patienten oder Tod	48 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien, Tschechische Republik 11/2015–11/2022 Datenschnitte: ▪ 17.07.2019 ⁱ ▪ 14.09.2020 ^j ▪ 20.09.2021 ^k ▪ 22.03.2023 ^l	primär: EFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie [7] 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 E. c. Die vorgelegte Studie ist innerhalb der internationalen IntReALL-HR-2010-Therapieoptimierungsstudie durchgeführt worden. Vor der Randomisierung in die Studie 20120215 erhielten alle Patientinnen und Patienten entsprechend des IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokolls [7] eine Induktionschemotherapie (mit oder ohne Bortezomib) sowie 2 Blöcke einer Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie (HC1 und HC2). d. Nach den I-BFM SG / IntReALL-HR-Kriterien: Hochrisiko war definiert als sehr frühes isoliertes extramedulläres Rezidiv oder frühes isoliertes bzw. jedes sehr frühe Knochenmarkrezidiv bei B-Zell-Vorläufer-ALL-ALL. „Sehr früh“ war definiert als ein Rezidiv < 18 Monate nach Erstdiagnose und < 6 Monate nach Abschluss der Primärtherapie; „früh“ war definiert als ≥ 18 Monate nach Erstdiagnose und < 6 Monate nach Abschluss der Primärtherapie. Gemäß Ausschlusskriterien der IntReALL-HR-2010-Studie wurden keine Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach einer vorangegangenen Stammzelltransplantation eingeschlossen. e. Gemäß den Ausschlusskriterien waren Patientinnen und Patienten mit einem ZNS-Rezidiv nur eingeschlossen, wenn das Rezidiv vor der Rekrutierung erfolgreich behandelt worden war. f. Gemäß Einschlusskriterien musste vor Randomisierung in die Studie 20120215 nach 2 vorangegangenen Konsolidierungschemotherapien (HC1 und HC2) ein M1 oder M2 Knochenmarkstatus vorliegen. Ein M1 Knochenmarkstatus war definiert als Blastenanteil von < 5 % bei ausreichender Zellularität und regenerierender Hämatopoese; M2 war definiert als Blastenanteil von ≥ 5 % und < 25 %. g. Pädiatrische Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss der Konsolidierungstherapie in einem beliebigen Behandlungsarm eine zytomorphologische komplette Remission 2 (M1-Knochenmark) erreichten, waren für eine allogene Stammzelltransplantation vorgesehen. h. Die Nachbeobachtung erfolgte nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und EFS. Patientinnen und Patienten, die keine alloHSZT erhielten, wurden ebenfalls weiterbeobachtet. i. präspezifizierte Interimsanalyse des primären Endpunkts EFS nach 50 % aufgetretenen Ereignissen j. von der EMA im Zulassungsverfahren geforderter Datenschnitt zum Gesamtüberleben k. von der FDA im Zulassungsverfahren angeforderte Analyse l. präspezifizierte finale Analyse nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient entweder im Langzeit-Follow-up nach alloHSZT 36 Monate nachbeobachtet worden war oder verstorben ist. ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; EFS: Ereignisfreies Überleben; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: US-amerikanische Arzneimittelbehörde; HC1/ HC2/ HC3: Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie 1/ 2/ 3; I-BFM-SG: International-Berlin / Frankfurt / Münster Study Group; IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; M1: zytologischer Knochenmarkstatus Status 1; M2: zytologischer Knochenmarkstatus Status 2; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
20120215 ^b	Blinatumomab 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (max. tägliche Dosis bei 28 $\mu\text{g}/\text{Tag}$)^c kontinuierliche i. v. an den Tagen 1–28 Zyklusdauer: 28 Tage	HC3 ▫ Dexamethason: 10 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{Tag}$ i. v. von Tag 1 bis Tag 6 ▫ Methotrexat: 1 g/m^2 i. v. über 36 Stunden, von Tag 1 ▫ Vincristin: 1,5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{Tag}$ i. v. an Tag 1 und 6 ▫ Ifosfamid: 800 mg/m^2 i. v. alle 12 Stunden an Tag 2 und 4 ▫ Daunorubicin: 30 mg/m^2 i. v. an Tag 5 ▫ Pegasparginase- oder Erwiniaasparaginase^d: 1000 U/m^2 i. v. oder i. m. an Tag 6 Zyklusdauer: 7 Tage Behandlung mit 21 Tagen behandlungsfreiem Intervall
	Dosisanpassung ▪ Dosisreduktionen auf 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$^e sowie Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizitäten oder UEs (z. B. klinisch relevanten neurologischen Ereignissen) sind erlaubt.	▪ Dosisreduktionen um 2/3 der geplanten Dosis nur in Ausnahmefällen, nämlich bei inakzeptabler Toxizität oder erheblichen Therapieverzögerungen durch Unverträglichkeiten erlaubt^f
	Vor- und Begleitbehandlung Blinatumomab ▪ Intrathekale ZNS-Prophylaxe^g: innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Gabe von Blinatumomab und an Tag 29 ▪ Dexamethason 5 mg/m^2 oral oder i. v. an Tag 1 vor der Gabe von Blinatumomab Vor- und Begleitbehandlung HC3 ▪ Intrathekale ZNS-Prophylaxe^g: entweder innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Gabe von HC3 oder an Tag 2, und an Tag 29 Erlaubte Begleitbehandlung ▪ Blinatumomab ▫ Dexamethason bei klinisch relevanten neurologischen Ereignissen ▫ bei einem Krampfanfall: prophylaktische antikonvulsive Behandlung mit Phenytoin oder Levetiracetam ▫ Paracetamol, Metamizol, Dexamethason oder Pethidin zur Behandlung von Fieber ▫ Immunglobulin und G-CSF i. v. nach Ermessen der Prüffärztin/des Prüfarztes ▪ HC3 ▫ empfohlene Infektionsprophylaxe, inklusive <i>Pneumocystis carinii</i>- und systemischer antimykotischer Prophylaxe ▫ Antiemetika mit Ondansetron und Aprepitant oder Dimenhydrinat; ▫ bei febriler Neutropenie fungizide und systemische antibiotische Therapie ▫ Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen ▫ alkalisierende Hydratation, Folinsäure und Mesna Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ jegliche tumorspezifische Therapie außerhalb des Protokolls, einschließlich Zytotoxische und/oder zytostatische Substanzen, Strahlentherapie und Immuntherapie ▪ andere immunsuppressive Therapie (Ausnahme: kurzzeitige Anwendung von Kortikosteroiden) und Tyrosinkinase-Inhibitoren	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie [7] b. Vor Studieneinschluss wurden alle Patientinnen und Patienten in der IntReALL-HR-2010 Therapieoptimierungsstudie [7] mit einer Induktionschemotherapie (mit oder ohne Bortezomib) sowie 2 Blöcken einer Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie (HC1 und HC2) behandelt. c. Gemäß Fachinformation ist eine körperflächenbasierte Dosierung mit $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (max. tägliche Dosis bei $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$) nur für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht $< 45 \text{ kg}$ vorgesehen; ab $\geq 45 \text{ kg}$ erfolgt die Gabe als fixe Tagesdosis von $28 \mu\text{g}$. d. Im Falle einer allergischen Reaktion erfolgte der Wechsel zu Erwiniaasparaginase, $20\,000 \text{ U}/\text{m}^2$ i. v. oder i. m. alle 48 Stunden für insgesamt 6 Dosen. e. Die reduzierte Dosis sollte für mindestens 7 Tage verabreicht werden, bevor die Dosis wieder erhöht werden kann. f. Gesonderte Dosisanpassungen erfolgten für Patientinnen und Patienten mit: einem Körpergewicht $< 10 \text{ kg}$, Down-Syndrom, einer Beeinträchtigung der Methotrexat-Ausscheidung, Extravasation von Anthrazyklinen oder Vincaalkaloiden. g. bestehend aus Methotrexat, Cytarabin und Prednisolon (bzw. äquivalenter Hydrocortison-Dosis) alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HC1/ HC2/ HC3: Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie 1/ 2/ 3; i. m.: intramuskulär; IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; U: Einheiten; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem	

Studiendesign

Die Studie 20120215 ist eine abgeschlossene, offene, multizentrische RCT, in der Blinatumomab gegenüber einer Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie 3 (HC3) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph^- , CD19^+ B-Zell-Vorläufer-ALL verglichen wurde. Der Vergleich betrifft damit den 3. Konsolidierungsblock innerhalb einer in beiden Studienarmen gleichen Therapiestrategie. Die Studie 20120215 wurde innerhalb der Infrastruktur der internationalen Therapieoptimierungsstudie International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL 2010 (IntReALL-HR-2010) [7] durchgeführt (Abbildung 1).

In die IntReALL-HR-2010-Therapieoptimierungsstudie wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit morphologisch gesichertem Erstrezidiv einer Vorläufer-B-Zell- oder T-Zell-ALL eingeschlossen. Voraussetzung war zudem das Vorliegen von Hochrisiko-Kriterien (jedes T-zelluläre Knochenmarkrezidiv, bei Vorläufer-B-Zell-ALL ein frühes oder sehr frühes isoliertes Knochenmarkrezidiv sowie sehr frühes isoliertes oder kombiniertes extramedulläres Rezidiv). Ein sehr frühes Rezidiv ist gemäß des IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokolls definiert als < 18 Monate nach der Initialdiagnose und < 6 Monate nach Beendigung der ersten Therapie, während ein frühes Rezidiv ≥ 18 Monate nach der Initialdiagnose und < 6 Monate nach Beendigung der ersten Therapie vorlag. Die S1-Leitlinie zur ALL im Kindesalter benennt Patientinnen und Patienten mit einem frühen und sehr frühen Rezidiv als Hochrisikogruppe,

definiert jedoch nicht, was unter früh bzw. sehr früh zu verstehen ist [8]. Andere internationale Behandlungsprotokolle wie das der UK-ALL-R3-Studie [9] sowie die National-Comprehensive-Cancer-Network(NCCN)-Leitlinie [10] definieren ein Hochrisiko-Erstrezidiv neben dem Zeitpunkt und der Lokalisation des Rezidivs auch anhand des minimalen Resterkrankung (MRD)-Status und genetischen Dispositionen [8,9]. Die definierten Zeitpunkte für ein sehr frühes bzw. frühes Rezidiv sind dabei weiter gefasst als in dem IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll [9,10]. Die NCCN-Leitlinie spezifiziert z. B. ein frühes Rezidiv als < 36 Monate nach der Initialdiagnose für ein isoliertes oder kombiniertes Knochenmarkrezidiv oder < 18 Monate nach der Initialdiagnose für ein isoliertes extramedulläres Rezidiv. Vor diesem Hintergrund wird davon ausgegangen, dass die Einschlusskriterien in der Studie 20120215 geeignet waren, um pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv zu identifizieren.

Abbildung 1 zeigt das Studiendesign der IntReALL-HR-2010-Studie:

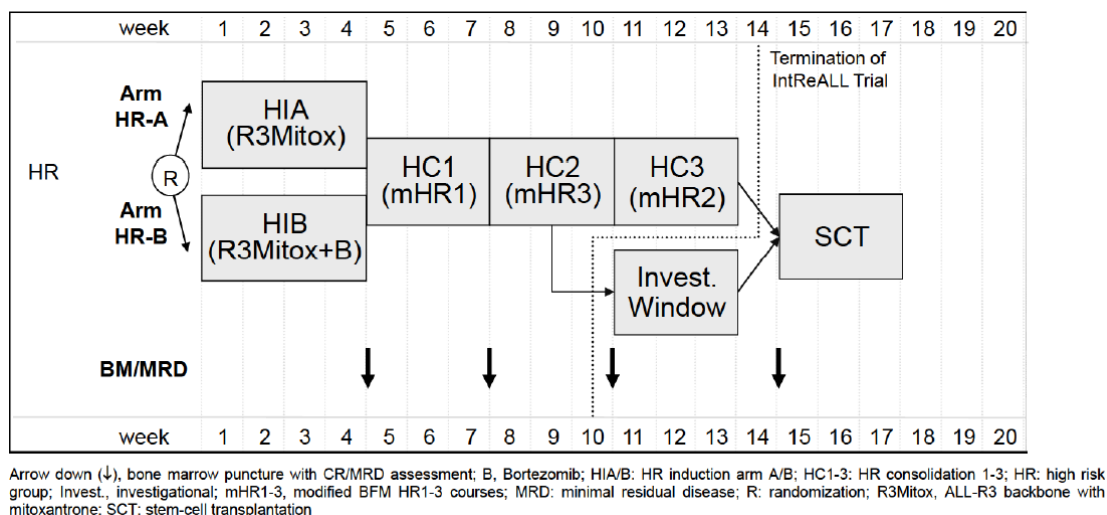


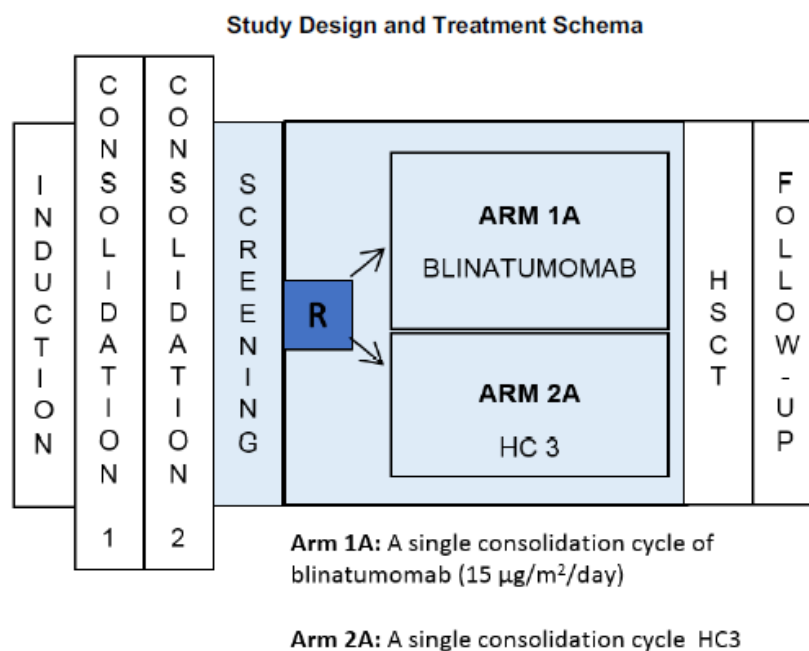
Abbildung 1: Design der IntReALL-HR-2010-Therapieoptimierungsstudie

Vor Beginn der Studie 20120215 erhielten die Patientinnen und Patienten gemäß des Behandlungsprotokolls der IntReALL-HR-2010-Studie einen Induktionstherapie-Block mit oder ohne Bortezomib, gefolgt von 2 Blöcken einer Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC1 und HC2) [7]. Anschließend sah das IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll die Möglichkeit einer weiteren klinischen Prüfung zum Zeitpunkt der Gabe von Konsolidierungstherapie-Block HC3 vor (siehe Abbildung 1, investigational window). Hier setzt die Studie 20120215 des pU ein.

Nach Abschluss der Induktionstherapie 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 gemäß Kriterien der Therapieoptimierungsstudie IntReALL-HR-2010 (siehe oben). Zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie 20120215 musste ein zytologischer Knochenmarkstatus von M1 oder M2 vorliegen. Ein M1-Knochenmarkstatus lag gemäß Studienunterlagen bei einem repräsentativen Knochenmarkaspirat oder -biopsat mit $< 5\%$ Blasten bei ausreichender Zellularität und regenerierender Hämatopoese vor, ein M2-Knochenmarkstatus bei einem repräsentativen Knochenmarkaspirat oder -biopsat mit $\geq 5\%$ und $< 25\%$ Blasten. Ein M3-Knochenmarkstatus war mit $\geq 25\%$ Blasten definiert. Die Definitionen entsprechen den in der Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) etablierten Kriterien zur Klassifikation des Knochenmarkstatus bei ALL [8].

Des Weiteren musste geeignetes Material aus der Rezidivdiagnostik für eine zentrale MRD-Analyse mittels PCR verfügbar sein. In begründeten Ausnahmefällen (z. B. isoliertes extramedulläres Rezidiv oder technische/logistische Einschränkungen) war alternativ eine MRD-Bestimmung mittels Durchflusszytometrie zulässig. Abbildung 2 zeigt das Studiendesign der Studie 20120215.



HC = high risk consolidation; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; R = randomization

Abbildung 2: Design der Studie 20120215

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 Konsolidierungskemotherapie-Block HC3 im Vergleichsarm erfolgte weitestgehend gemäß der Fachinformationen [11-17]. HC3 wurde gemäß des Behandlungsprotokolls der IntReALL-HR-2010-Studie verabreicht und umfasste folgende Wirkstoffe: Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin und Pegasparaginase oder Erwiniaasparaginase (siehe Tabelle 7 zu Dosierung). Blinatumomab wurde über eine Dauer von 28 Tagen als intravenöse Dauerinfusion mit konstanter täglicher Flussrate und einem Dosierungsschema von $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (maximal tägliche Dosis: $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$) verabreicht. In der Studie 20120215 erfolgte die Anwendung von Blinatumomab an den ersten 3 Behandlungstagen (bzw. an den ersten 7 Behandlungstagen bei den ersten 20 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) stationär, danach für die weiteren Behandlungsdauer ambulant außer bei bei Dosisanpassungen.

In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten Blinatumomab mit einem Dosierungsschema von $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (maximal tägliche Dosis: $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$). Eine körperflächenbasierte Dosierung ist gemäß Fachinformation jedoch ausschließlich für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht $< 45 \text{ kg}$ vorgesehen. Ab einem Körpergewicht von $\geq 45 \text{ kg}$ ist eine fixe Tagesdosis von $28 \mu\text{g}$ vorgesehen [11]. Je nach Körpergröße und Gewicht kann es dadurch für Patientinnen und Patienten ab einem Gewicht von 45 kg sowohl zu Über- wie auch Unterschreitungen dieser Dosierung kommen. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten ein Körpergewicht $\geq 45 \text{ kg}$ aufwiesen. In der Studie waren etwa 28 % der Patientinnen und Patienten älter als 9 Jahre (siehe Tabelle 9). Das mediane Alter der Studienpopulation lag aber bei 6 bzw. 5 Jahren, sodass insgesamt davon auszugehen ist, dass nur ein geringer Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein Körpergewicht $\geq 45 \text{ kg}$ hatten und von der Abweichung der Dosierung betroffen war. Vor diesem Hintergrund hat diese Abweichung keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss der Konsolidierungskemotherapie (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 für das vorliegende Anwendungsgebiet überwiegend im Rahmen von Registern und Therapieoptimierungsstudien, die kontinuierlich aufeinander aufbauend weiterentwickelt und angepasst werden [8]. Aktuell werden im vorliegenden Anwendungsgebiet ein nationales Register (ALL-REZ BFM-Beobachtungsstudie) sowie eine Therapieoptimierungsstudie mit internationalem Behandlungsprotokoll (IntReALL-HR) eingesetzt, innerhalb derer die Patientinnen und Patienten behandelt werden [18]. 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 [18]. Je nach Behandlungsprotokoll enthalten die Chemotherapie-Blöcke unterschiedliche Wirkstoffkonstellationen und Dosierungsschemata, sowie unterschiedliche Reihenfolgen der Konsolidierungschemotherapie-Blöcke.

Der G-BA hat für Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph⁻, CD19⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel und verschiedenen Polychemotherapie-Blöcken aus unterschiedlichen Therapieoptimierungsstudien (u. a. UK-ALL-R3-Studie, ALL-REZ-BFM-Studie) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die vom G-BA benannten Therapieoptionen enthalten dabei sowohl Induktionschemotherapie-Blöcke sowie Konsolidierungschemotherapie-Blöcke (sequenzielle und zyklische Therapiestrategien). Gemäß den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters getroffen werden.

Die in die Studie 20120215 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden vor Randomisierung gemäß dem Behandlungsprotokoll der internationalen IntReALL-HR-2010-Therapieoptimierungsstudie [7] behandelt. Für dieses Behandlungsprotokoll wurde die Induktionschemotherapie des Behandlungsprotokolls der UK-ALL-R3-Studie [9] und die 3 Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Blöcke des AIEOP-BFM-ALL-Behandlungsprotokolls [19] als Grundlage für die Therapiestrategie genutzt. Diese in der Induktions- und Konsolidierungsphase eingesetzten systemischen Polychemotherapie-Blöcke dieser Therapieoptimierungsstudien sind in der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vertreten. Es ist davon auszugehen, dass die in die Studie 20120215 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Sinne des deutschen Versorgungsalltags adäquat vorbehandelt wurden, da die gemäß der IntReALL-HR-2010-Studie eingesetzte Therapiestrategie dem aktuellen deutschen Versorgungsalltag entspricht. Zum Einschluss in

die Studie 20120215 hatten die Patientinnen und Patienten somit bereits die Induktionschemotherapie sowie die 2 Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Blöcke 1 und 2 (HC1 und HC2) gemäß des IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokolls erhalten, sodass zu diesem Zeitpunkt für diese Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Option der Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Block 3 (HC3) war. Die in HC3 eingesetzten Wirkstoffe umfassten Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin und Pegasparaginase oder Erwiniaasparaginase.

Vor dem Hintergrund der als adäquat anzusehenden Vorthherapie im deutschen Versorgungskontext kann in der vorliegenden Situation die zweckmäßige Vergleichstherapie als hinreichend umgesetzt angesehen werden. Einzelne abweichende Aspekte werden nachfolgend erläutert.

Tausch der Reihenfolge der Hochrisiko Konsolidierungschemotherapie Blöcke

Wie zuvor beschrieben nutzt das IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll für die Konsolidierungstherapie die 3 Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Blöcke des AIEOP-BFM-ALL-Behandlungsprotokolls [7,19], welche neben anderen vom G-BA für seine zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wurden. Im IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll wurde jedoch die Reihenfolge der Konsolidierungschemotherapie-Blöcke modifiziert. Im AIEOP-BFM-ALL-Behandlungsprotokoll werden die Blöcke in der Konsolidierungstherapie als Hochrisiko (HR1, HR2 und HR3) bezeichnet. Für die IntReALL-HR-2010-Studie wurden die letzten beiden Blöcke HR2 (enthält Dexamethason, Vindesin, Methotrexat, Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase) und HR3 (enthält Dexamethason, Cytarabin (ARA-C), Etoposid, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase) getauscht und in HC2 (mHR3) und HC3 (mHR2) umbenannt (siehe Abbildung 1). Zudem erfolgten Dosierungsanpassungen in den Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Blöcken HC2 und HC3 im Vergleich zum AIEOP-BFM-ALL-Behandlungsprotokoll [19].

Es liegt zwar keine Begründung für die Änderung der Reihenfolge der Therapiesequenz vor, es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich um eine internationale Therapieoptimierungsstudie handelt. Es ist davon auszugehen, dass neu angesetzte Therapieoptimierungsstudien, die sich an schon etablierten Behandlungsprotokollen bedienen, auch Anpassungen im Sinne einer Optimierung der Therapie vornehmen. 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 Konsolidierungsblöcke 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 Rahmen des IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokolls erfolgte für den Vergleichsarm HC3 ein Austausch der Therapiekomponente Vindesin durch Vincristin. Nach Angaben des IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokolls wurde dieser Austausch aufgrund von Lieferengpässen in einzelnen teilnehmenden Studienländern vorgenommen [7].

Grundsätzlich sehen Behandlungsprotokolle bei ALL primär den Einsatz von Vindesin vor. Sowohl Vincristin als auch Vindesin sind semisynthetische Zytostatika aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide und pharmakologisch eng miteinander verwandt. Unterschiede bestehen insbesondere im Nebenwirkungsprofil [20]. Ein Austausch von Vindesin durch Vincristin kann somit Auswirkungen insbesondere auf das Nebenwirkungsprofil haben, vor allem bezüglich neurotoxischer Ereignisse. Zudem empfehlen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) den Einsatz von Vincristin als Alternative zu Vindesin aufgrund von Lieferengpässen von Vindesin in Deutschland [21]. Nach Angaben des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestehen weiterhin Lieferengpässe (Stand 07.2026) [22]. Vor diesem Hintergrund erscheint der Austausch der beiden Vinca-Alkaloide grundsätzlich nachvollziehbar und entsprechen der Behandlung im deutschen Versorgungskontext. Daher hat die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Dosierungsanpassung der Konsolidierungstherapie HC3 im Vergleichsarm

Der Konsolidierungstherapie-Block HC3 der Studie 20120215 umfasst Dexamethason, Methotrexat, Ifosfamid, Daunorubicin und Pegasparginase. Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten eine intrathekale ZNS-Prophylaxe bestehend aus Methotrexat, Cytarabin und Prednisolon vor Studienbeginn. Die Dosierung und Anwendung des Konsolidierungstherapie-Block HC3 wurde, wie auch HC2, durch das HRIntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll festgelegt [7]. Die im Rahmen des IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokolls geplanten und in der pU Studie 20120215 eingesetzten Dosierungen der Konsolidierungstherapie HC3 weichen jedoch von den Dosierungen des AIEOP-BFM-ALL-Behandlungsprotokolls ab [19]. Letzteres bildet gemäß Niederschrift des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Grundlage für die Therapieoptionen der Konsolidierungstherapie HC1 bis HC3.

Im Vergleich zum AIEOP-BFM-ALL-2009-Behandlungsprotokoll [19] zeigen sich für die Konsolidierungstherapie HC3 mehrere Dosierungs- und Anwendungsanpassungen: So wurde die Dexamethason-Dosis von 20 mg/m² auf 10mg/m², die Tagesdosis von 3 auf 2 Dosierungen und die Anzahl der Tage mit Verabreichung von 6 auf 5 Tage reduziert. Zudem erfolge wie im Abschnitt vorher beschrieben ein Austausch von Vindesin durch Vincristin.

Auch die Methotrexat-Dosis wurde von $5\text{g}/\text{m}^2$ auf $1\text{g}/\text{m}^2$ abgesenkt und die Dauer der Methotrexat-Infusion verlängert (36 Stunden statt 24 Stunden). Darüber hinaus wurde die Dosis für Pegasparginase von $2500\text{ IU}/\text{m}^2$ auf $1000\text{ IU}/\text{m}^2$ verringert. Bei der Prämedikation für die intrathekale ZNS-Prophylaxe wurde anstelle einer Methotrexat-Monotherapie im AIEOP-BFM-ALL-2009-Studienprotokoll eine triple intrathekale Therapie eingesetzt.

Die abweichenden Dosierungen sind durch die jeweiligen Fachinformationen abgedeckt [12-17]. Zudem sind die Dosierungsanpassungen bereits durch die IntReALL-HR-2010-Studiengruppe im Rahmen ihrer Therapieoptimierungsstudie vorgenommen worden, also unabhängig von der Studie 20120215. Das IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll begründet die Dosierungsanpassungen mit dem Ziel der Reduktion therapieassoziierter Toxizität sowie neuen Erkenntnissen aus aktuellen Behandlungsprotokollen im vorliegenden Anwendungsgebiet [7].

Vor dem Hintergrund des IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokolls im Sinne einer Therapieoptimierungsstudie und der Zielsetzung einer Reduktion therapieassoziierter Toxizität haben die Dosierungsanpassungen insgesamt keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

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-Konsolidierungstherapie-Block HC3 die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Datenschnitte

Für die abgeschlossene Studie 20120215 liegen in Modul 4 E vier Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 17.07.2019: präspezifizierte Interimsanalyse des primären Endpunkts EFS nach 50 % aufgetretenen Ereignissen
- Datenschnitt vom 14.09.2020: von der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Zulassungsverfahren geforderter Datenschnitt zum Gesamtüberleben
- Datenschnitt vom 20.09.2021: laut pU von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) im Zulassungsverfahren angeforderte Analyse
- Datenschnitt vom 22.03.2023: präspezifizierte finale Analyse nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient entweder im Langzeit-Follow-up nach alloHSZT 36 Monate nachbeobachtet worden war oder verstorben ist.

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

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Studie 20120215	
Mortalität Gesamtüberleben	bis 36 Monate nach alloHSZT der letzten aufgenommenen Patientin bzw. Patienten oder bis zum Tod
Morbidität Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben)	bis 36 Monate nach alloHSZT der letzten aufgenommenen Patientin bzw. Patienten oder bis zum Tod
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ^b	bis zu 30 Tage nach der letzten Studiendosis bei Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT und bis zu 90 Tage nach einer alloHSZT
a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie [7] b. SUEs, die potenziell im Zusammenhang mit der Behandlung stehen könnten, wurden bis zu 36 Monate nach alloHSZT der letzten aufgenommenen Patientin bzw. Patienten erhoben. alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; EFS: Ereignisfreies Überleben; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte 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.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 57
Studie 20120215		
Alter [Jahre], Median [Q1; Q3]	6,0 [3; 10]	5,0 [4; 11]
Alter [Jahre], n (%)		
< 1 Jahr	0 (0)	0 (0)
1 bis 9 Jahre	39 (72)	41 (72)
≥ 10 Jahre	15 (28)	16 (28)
Geschlecht [w / m], %	44 / 56	60 / 40
Abstammung, n (%)		
weiß	50 (93)	46 (81)
asiatisch	1 (2)	3 (5)
afrikanisch / afroamerikanisch	0 (0)	3 (5)
andere ^b	3 (6)	5 (9)
Vorkommen und Typ jeglicher genetischen Anomalien, n (%)	20 (37)	26 (46)
Hyperdiploidie	6 (30) ^c	7 (27) ^c
Hypodiploidie	1 (5) ^c	0 (0) ^c
t(v;11q23)/MLL-umgelagert	0 (0) ^c	4 (15) ^c
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (10) ^c	3 (12) ^c
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (10) ^c	2 (8) ^c
andere	9 (45) ^c	10 (38) ^c
Extramedulläre Erkrankung, n (%)		
bei Erstdiagnose ^d	4 (7)	5 (9)
zum Zeitpunkt des Rezidivs	10 (19)	15 (26)
Körperregion ^e		
ZNS ^f	11 (20)	12 (21)
Hoden	1 (2)	1 (2)
andere	1 (2)	3 (5)
Knochenmarksstatus zu Studienbeginn ^g , n (%)		
M1	54 (100)	54 (95)
M2	0 (0)	2 (4)
nicht auswertbar	0 (0)	1 (2)
MRD-Wert gemäß PCR ^h , n (%)		
$\geq 10^{-4}$	10 (19)	15 (26)
$< 10^{-4}$	20 (37)	22 (39)
nicht auswertbar	23 (43)	20 (35)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 57
MRD-Wert gemäß Durchflusszytometrie, n (%)		
$\geq 10^{-4}$	9 (17)	13 (23)
$< 10^{-4}$	27 (50)	24 (42)
nicht auswertbar	18 (33)	20 (35)
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv, n (%)		
< 18 Monate	19 (35)	22 (39)
≥ 18 Monate und ≤ 30 Monate	32 (59)	31 (54)
> 30 Monate	3 (6)	4 (7)
Therapieabbruch, n (%) ⁱ	2 (4)	3 (5)
Studienabbruch, n (%) ^j	21 (39)	41 (72)
a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie [7] b. Keine Angaben zur Zusammensetzung der Kategorie „andere“. Nicht unter diese Kategorie fallen „indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen“ sowie „Hawaiianer / andere Pazifikinsulaner“; aus diesen Bevölkerungsgruppen wurden keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen. c. eigene Berechnung d. Für jeweils 1 Patientin bzw. 1 Patient liegen keine Angaben vor. e. Falls die Körperstelle bei Erstdiagnose nicht der betroffenen Stelle zum Zeitpunkt des Rezidivs entspricht, wurde die Körperstelle zum Zeitpunkt des Rezidivs dokumentiert. f. Gemäß Ausschlusskriterien musste ein ZNS-Rezidiv vor Studieneinschluss erfolgreich behandelt worden sein. g. Diagnostik mittels Zytomorphologie anhand einer repräsentativen Knochenmarkbiopsie oder eines -aspirats. Ein M1 Knochenmarkstatus war definiert als komplette Remission mit einem Blastenanteil von < 5 % bei ausreichender Zellularität und regenerierender Hämatopoese; M2 war definiert als partielles Ansprechen mit einem Blastenanteil von ≥ 5 % und < 25 %. h. Für 1 Patientin bzw. 1 Patienten im Interventionsarm liegen keine Angaben vor. i. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (4 % vs. 2 %), alternative Therapie erforderlich (0 % vs. 4 %). Darüber hinaus haben ca. 9 % der randomisierten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nie die Therapie begonnen. Darüber hinaus haben 52 vs. 49 der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. j. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Einwilligung widerrufen (11 % vs. 19 %), Entscheidung des Sponsors (7 % vs. 4 %), Lost to Follow-up (2 % vs. 2 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 10 vs. Vergleichsarm: 27 pädiatrische Patientinnen und Patienten). IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; m: männlich; max: maximal; min: minimal; MRD: Minimale Resterkrankung; M1: zytologischer Knochenmarkstatus Status 1; M2: zytologischer Knochenmarkstatus Status 2; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; ZNS: Zentralnervensystem		

Die Patientencharakteristika in der Studie 20120215 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Median 6 Jahre bzw. 5 Jahre alt, wobei die 1- bis 9-Jährigen den größten Altersgruppenanteil in beiden Behandlungsarmen ausmachten (jeweils 72 %). Im Interventionsarm waren weniger weibliche Patientinnen eingeschlossen als im Vergleichsarm (44 % vs. 60 %), während mehr Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (93 %) als im Vergleichsarm (83 %) weißer Abstammung waren. Zum Zeitpunkt des Rezidivs traten mehr extramedulläre Erkrankungen im Vergleichsarm (26 %) auf als im Interventionsarm (19 %), dabei waren extramedulläre Erkrankungen des ZNS am häufigsten (20 % vs. 21 %). Fast alle Patientinnen und Patienten hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen M1-Knochenmarkstatus (100 % vs. 95 %).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch betrug im Interventionsarm 4 % und im Vergleichsarm 5 %. Häufigster Grund für einen Therapieabbruch waren UEs (4 % vs. 2 %). Die Studie abgebrochen haben im Interventionsarm 39 % und im Vergleichsarm 72 %. Der Hauptgrund dafür war in beiden Behandlungsarmen die Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (11 % vs. 19 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie Endpunkt	Blinatumomab N = 54 ^b	HC3 N = 57 ^b
Studie 20120215		
Behandlungsdauer ^c [Tage]	N = 54	N = 52
Median [Min; Max]	28,0 [1; 29]	6,0 [3; 17]
Mittelwert (SD)	27,0 (5,2)	8,1 (4,1)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	keine verwertbaren Daten ^d	
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben)	keine verwertbaren Daten ^d	
Nebenwirkungen ^{e,f}	N = 54	N = 50
Median [Min; Max]	1,9 [1,0; 2,2]	1,2 [1,1; 1,5]
Mittelwert (SD)	1,9 (0,23)	1,3 (0,14)
a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie [7] b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Studie. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. c. Angaben bezogen auf die Anzahl Patientinnen und Patienten in der Safety-Population, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. d. Der pU gibt an, die Beobachtungsdauer auf Basis der inversen KM-Methode berechnet zu haben. Die vorgelegten Angaben sind jedoch nicht nachvollziehbar (siehe Textabschnitt unten). e. Angaben bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 UE f. Die angegebene Beobachtungsdauer umfasst nur den Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Für Patientinnen und Patienten mit einer alloHSZT sollten aber die Nebenwirkungen bis 90 Tage nach erfolgter alloHSZT erhoben werden. Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer einschließlich der Nachbeobachtung von bis zu 90 Tagen nach einer alloHSZT vor. alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die mediane Behandlungsdauer beträgt im Interventionsarm 28 Tage, während sie im Vergleichsarm 6 Tage beträgt, was den Behandlungsdauern gemäß Therapieprotokoll im jeweiligen Behandlungsarm entspricht (siehe Abschnitt zum Studiendesign).

Hinsichtlich der Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben [EFS]) gibt der pU an, die Beobachtungsdauer basierend auf der inversen Kaplan-Meier-Methode zu berechnen. Die vorgelegten Angaben im Modul 4 E zeigen einen deutlichen Unterschied der Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen auf (Gesamtüberleben: 49,6 vs. 20,1 Monate; EFS: 45,9 vs. 6,4 Monate).

Im Hinblick auf die Verteilung der Ereignisse und Zensierungen, die sich aus den Kaplan-Meier-Kurven ergeben (siehe I Anhang B), sind die Angaben zur Beobachtungsdauer nicht plausibel. In Auswertungen eines früheren Datenschnitts [6], bei dem ebenso laut pU die inverse Kaplan-Meier-Methode verwendet wurde, sind sowohl die Schätzungen als auch die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle beider Behandlungsarme (Gesamtüberleben: 34,4 [23,3; 39,7] vs. 31,0 [22,9; 36,2] Monate; EFS: 23,4 [13,6; 29,7] vs. 19,4 [10,7; 35,1] Monate) vergleichbar. Es ist nicht ersichtlich, wie der große Unterschied in der vom pU berechneten Beobachtungsdauer beider Behandlungsarme im nun vorgelegten finalen Datenschnitt zustande kommt. 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 [EFS]) zwischen den Behandlungsarmen systematisch voneinander unterscheiden.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beträgt die mediane Beobachtungsdauer 1,9 Monate im Interventionsarm sowie 1,2 Monate im Vergleichsarm. Aus den Angaben 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. Laut Studienunterlagen war eine längere Nachbeobachtungszeit der UEs bis 90 Tage nach erfolgter alloHSZT vorgesehen (siehe Textabschnitt zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung). Insgesamt erhielt ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine alloHSZT (94 % vs. 83 %), 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.

Angaben zu Folgetherapien

In den Studienunterlagen liegen nur unstrukturierte Angaben zu Folgetherapien auf Wirkstoffebene vor, wobei die einzelnen Wirkstoffe nicht aggregiert aufgeführt werden (Mehrfachnennung von einzelnen Wirkstoffen). Grundsätzlich wären zur Beurteilung der eingesetzten Folgetherapien Auswertungen zu Therapieregimen (Wirkstoffkombinationen) in den einzelnen Therapielinien notwendig. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf eine tabellarische Darstellung verzichtet.

In der Studie 20120215 waren Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen erlaubt. Der pU legt in Modul 4 E Angaben zur 1. Folgetherapie vor. Jedoch enthalten diese Angaben nur die während des Langzeit-Follow-ups ab 12 Monate nach alloHSZT eingesetzten Folgetherapien. Gemäß Studienprotokoll sollten darüber hinaus antineoplastische Therapien

in 2 Zeitfenstern, nämlich nach Behandlungsende aber vor einer alloHSZT und dann wieder ab 90 Tagen nach alloHSZT bis zum Langzeit Follow-up als Begleitbehandlung erfasst werden. Verabreichte Therapien bis 90 Tage nach alloHSZT sollte nur dann erfasst werden, wenn sie im Zusammenhang mit der alloHSZT erfolgt sind. Eine Erfassung sämtlicher Folgetherapien unabhängig vom Zeitpunkt ihres Beginns wären jedoch erforderlich gewesen. Zudem wäre eine getrennte Darstellung nach Folgetherapien sinnvoll, die im Rahmen der Therapiestrategie (einschließlich der alloHSZT) und solcher, die nach Scheitern der Therapiestrategie, also einem fehlenden Ansprechen oder einem Rezidiv eingesetzt wurden. Insgesamt sind die Angaben zur 1. Folgetherapie unvollständig, da sie nur einen Teil, nämlich die während des Langzeit-Follow-ups ab 12 Monate nach alloHSZT eingesetzten Folgetherapien abbilden.

Insgesamt haben im Interventionsarm 14 (ca. 26 %) und im Vergleichsarm 28 (ca. 49 %) Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie im Langzeit Follow-up ab 12 Monate nach AlloHSZT erhalten. Basierend auf den Angaben zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes traten im Interventionsarm bei 17 (ca. 31 %) und im Vergleichsarm bei 35 (ca. 61 %) der pädiatrischen Patientinnen und Patienten ein Progressionsereignis (abzüglich Todesfälle) auf. Danach hätten ca. 82% der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression im Interventionsarm und ca. 80 % der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression im Vergleichsarm eine Folgetherapie nach Krankheitsprogression erhalten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Folgetherapien vor Beginn des Langzeit-Follow-up nicht enthalten sind, obwohl sie ab Tag 90 nach alloHSZT erfasst wurden. Aus der vom pU vorgelegten Auflistung der Wirkstoffe zeigt sich, dass neben Blinatumomab überwiegend Wirkstoffe aus systemischen Chemotherapieregimen eingesetzt wurden, die bereits Bestandteil der zuvor angewendeten Behandlungsprotokolle waren [7,19]. Für die Behandlung erneuter Rezidive bzw. refraktärer Erkrankungen nach einem Erstrezidiv bestehen nur begrenzt evidenzbasierte Empfehlungen, insbesondere in der vorliegenden Hochrisiko-Indikation. Die NCCN-Leitlinie empfiehlt bei einem Rezidiv nach alloHSZT oder mehrfachen Rezidiven bzw. refraktären Erkrankungen bevorzugt einen Einschluss in eine klinische Studie, andernfalls eine Behandlung mit systemischer Chemotherapie, Blinatumomab, Tisagenlecleucel oder Inotuzumab ozogamicin [10].

Da der Großteil der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie nach Krankheitsprogression erhalten hat, die Empfehlungen zur Behandlung in der vorliegenden Indikation begrenzt sind und zudem 94 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Europa behandelt wurden, ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten hinreichend adäquat behandelt wurden. Die beschriebenen Unsicherheiten aufgrund der fehlenden Informationen haben somit keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Studie 20120215	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparaginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie [7]							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie 20120215 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU ließen sich die Ergebnisse der Studie 20120215 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da 19,8 % alle Patientinnen und Patienten in der Studie aus 10 deutschen Studienzentren eingeschlossen wurden. Darüber hinaus seien 86,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung und würden größtenteils (93,7 %) in Europa behandelt. Des Weiteren sei die Studie 20120215 auf Basis von nationalen und internationalen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von ALL sowie Ergebnissen vorangegangener Studien pädiatrischer Studiengruppen entwickelt worden. Zudem sei der gewählte Komparator HC3 gemäß dem IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll definiert worden, sodass dies den etablierten Therapieoptionen im deutschen, europäischen und internationalen Versorgungskontext entspreche.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
 - schwerwiegende neurologische Toxizität
 - schwere Infektionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^d	Schwerwiegende neurologische Toxizität ^e	Schwere Infektionen ^{c,f}	Weitere spezifische UEs ^{c,g}
Studie 20120215	ja	ja	nein ^h	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie [7] b. Dargestellt über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben; umfasst die Ereignisse: Rezidiv oder M2-Knochenmark ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR, Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung, Sekundärtumor oder Tod jeglicher Ursache; zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text. c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. d. gemäß Statistischem Analyseplan als UEs von besonderem Interesse prädefiniert; siehe nachfolgenden Abschnitt e. gemäß Statistischem Analyseplan als UEs von besonderem Interesse prädefiniert; operationalisiert über eine vom pU spezifizierte MedDRA Query (zusammengesetzt aus ausgewählten PTs der SOC Erkrankungen des Nervensystems und der SOC Psychiatrische Erkrankungen); weitere Erläuterungen siehe nachfolgenden Text f. gemäß Statistischem Analyseplan als UEs von besonderem Interesse prädefiniert; operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Fieber (PT, UEs), Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE), Stomatitis (PT, schweres UE), Schleimhautentzündung (PT, schweres UE) h. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben. d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Abschnitt CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis										

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich und das Ziel der Behandlung. Das Auftreten eines Rezidivs, das Ausbleiben einer kompletten Remission nach der Konsolidierungstherapie bzw. ein Krankheitsrückfall nach Erreichen einer kompletten Remission bedeutet, dass der kurative Therapieansatz gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine spätere Kuration zwar weiterhin möglich, jedoch deutlich weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

In der pU Studie 20120215 wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Näherungsweise werden für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des primären Endpunkts der Studie 20120215, dem kombinierten Endpunkt EFS, erfasst wurden. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (im Folgenden als Ereignisrate bezeichnet) sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (EFS) herangezogen. Die Operationalisierung des Endpunkts wird nachfolgend erläutert.

Gemäß Modul 4 E war der Endpunkt EFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Rezidiv
- M2 des Knochenmarks (≥ 5 % bis < 25 % Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer kompletten Remission
- Ausbleiben einer kompletten Remission am Ende der Behandlung
- Sekundärtumor
- Tod jeglicher Ursache

In der Studie wurden Rezidive wie folgt definiert:

- isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark [≥ 25 % Blasten im Knochenmark] in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung)
- Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens 1 extramedulläre Manifestation der ALL)
- extramedulläres Rezidiv (ZNS, Hoden oder eine andere Körperstelle)

Die qualifizierenden Ereignisse „M2 des Knochenmarks nach Erreichen einer kompletten Remission“ und das „Ausbleiben einer kompletten Remission am Ende der Behandlung“ stellen das Therapieversagen der Behandlung dar. Sie bilden damit wie auch das Ereignis „Rezidiv“ das Scheitern des kurativen Therapieansatzes im Rahmen der Therapielinie ab. Die Definitionen entsprechen den in den Leitlinien etablierten Kriterien zur Klassifikation von Rezidiven und Therapieversagen bei ALL [8,23]. Gemäß Angaben in den Studienunterlagen ist davon auszugehen, dass die EFS Ereignisse nicht mittels zentralem verblindeten unabhängigen Komitee, sondern durch die Prüferinnen und Prüfer erhoben wurden und weitere Behandlungsentscheidungen ebenfalls auf der Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers beruhten. Die Unsicherheit, die sich durch die unverblindete Erfassung der Ereignisse ergibt, wird im Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt I 4.2) adressiert. Des Weiteren findet sich in den Studienunterlagen keine Definition für das EFS Kriterium Sekundärtumore. Es bleibt unklar, welche Ereignisse unter diesem Kriterium erfasst wurden. Da in der Studie lediglich 1

EFS-Ereignis aufgrund eines sekundären Malignoms aufgetreten ist, bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegenden Nutzenbewertung.

Fraglich bleibt aber, ob die gewählten Kriterien umfänglich genug sind, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollständig abzubilden. Zum einen stellt eine alloHSZT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine wesentliche Komponente innerhalb der kurativen Behandlungsstrategie dar, sodass das Nichterreichen einer alloHSZT als potenzielles Scheitern des kurativen Therapieansatzes gewertet werden sollte. Dies ist aber nicht als Komponente im kombinierten Endpunkt abgebildet. Gemäß Studienunterlagen war eine alloHSZT vorgesehen, sofern eine komplette Remission nach Behandlungsende vorlag. Patientinnen und Patienten, die am Ende der Behandlung keine komplette Remission erreichten und daher nicht für eine alloHSZT infrage kamen, wären bereits über das EFS-Kriterium „Ausbleiben einer kompletten Remission am Ende der Behandlung“ erfasst. Allerdings können auch andere Gründe dafür vorliegen, dass eine alloHSZT nicht durchgeführt wird, bspw. wenn kein geeigneter Spender zur Verfügung steht. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass im Interventionsarm 3 (ca. 6 %) Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 10 (ca. 18 %) Patientinnen und Patienten keine alloHSZT erhalten haben. Es liegen keine Informationen dazu vor, aus welchen Gründen diese Patientinnen und Patienten keine alloHSZT erhalten haben und ob diese Fälle jeweils durch ein anderes qualifizierendes Ereignis im EFS abgebildet werden. In der vorliegenden Datensituation (siehe Abschnitt 14.3) wird nicht davon ausgegangen, dass die potenziell nicht erfassten Ereignisse die Ergebnisse relevant beeinflussen.

Um den kurativen Therapieansatz sinnvoll bewerten zu können, ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung über den Hochrisikozeitraum hinaus nach Ende der Therapie erforderlich. In der vorliegenden Indikation liegen in den Leitlinien jedoch keine konkreten Angaben zu einem Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven vor. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten erhielt eine alloHSZT kurz nach Abschluss der Behandlung (94 % bzw. 68 %). Gemäß des European Society for Blood and Marrow Transplantation Handbuchs wird eine engmaschigere Kontrolle innerhalb der ersten 12 Monate nach alloHSZT empfohlen [24]. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven (I Anhang B.2) zum Endpunkt EFS ist zu sehen, dass der Großteil der Ereignisse in den ersten 12 Monaten auftrat. Die Studie war zum vorliegenden Datenschnitt bereits abgeschlossen, sodass die Nachbeobachtung bis 36 Monate nach alloHSZT oder bis zum Tod bzw. Lost to Follow-up der letzten Patientin oder des letzten Patienten reichte. Die Beobachtungsdauer der Studie wird somit als hinreichend lang eingeschätzt, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden.

Die Operationalisierung des Endpunkts EFS ist in der vorliegenden Datensituation ausreichend geeignet, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation,

dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Für die Bewertung ist neben dem Eintreten des Ereignisses (Effektmaß relatives Risiko [RR]) auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (ereignisfreies Überleben, Effektmaß Hazard Ratio [HR]) relevant.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In die Auswertungen der Endpunkte SUEs, schwere UEs, Abbrüche wegen UEs sowie der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ gehen Ereignisse wie die bevorzugten Begriffe (PTs) Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie ein, die sowohl Nebenwirkungen sein können als auch die Progression der Grunderkrankung abbilden. Inwieweit die aufgetretenen Ereignisse der Endpunktkategorie Morbidität oder Nebenwirkungen zuzuordnen sind, lässt sich nicht abschließend klären. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz.

Erfassung von Progressionsereignissen

Der pU legt in Modul 4 E Auswertungen zu den Gesamtraten der UEs, schweren UEs, SUEs und Abbruch exklusive UE Progressionsereignisse gemäß Modulvorlage vor. Der pU listet folgende PTs nach Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) auf, die er post-hoc aus den Gesamtraten rausgerechnet hat: akute lymphatische Leukämie (in Remission), Philadelphia-positive akute lymphatische Leukämie, akute Leukämie des reifen B-Zelltyps, akute lymphatische Leukämie, Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukämie, akute lymphatische Leukämie (refraktär), akute Leukämie des B-Vorläuferzelltyps, Leukämie, leukämische Infiltration, lymphatische Leukämie, akute Leukämie des B-Zelltyps, Philadelphia-Chromosom-negativ, Philadelphia-Chromosom-positiv, minimale Resterkrankung und Progression der Grunderkrankung. Die vom pU ausgewählten PTs umfassen jedoch keine Progressionsereignisse im Zusammenhang mit knochenmarksbezogenen oder ZNS-Progressionen bzw. extramedullärer Manifestationen. Laut Studienbericht sind aber keine Ereignisse für das PT Progression der Grunderkrankung aufgetreten. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen des pU für die Gesamtraten unter Ausschluss von Ereignissen, die auf der Progression der Grunderkrankung beruhen, herangezogen.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Der Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ist in der Studie 20120215 als UE von besonderem Interesse (UESI) definiert. Gemäß Angaben im statistischem Analyseplan sollen die Ereignisse per präspezifizierter PT-Liste erfasst werden, jedoch liegt diese Liste nur im Studienbericht vor. Die im Studienbericht aufgeführte PT-Liste wurde aus ausgewählten PTs der standardisierten MedDRA-Abfrage (Standardized MedDRA Query [SMQ]) Anaphylaktische Reaktion und Angioödem für die Erfassung infusionsbedingter Reaktionen

ausgewählt. Im Statistischen Analyseplan ist beschrieben, dass eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion definiert war als Ereignis, das innerhalb von 24 Stunden bis 48 Stunden ab Infusion auftraten. Die unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen Interventionsarm (28 Tage) und Vergleichsarm (7 Tage) führen dabei zu einer verkürzten Beobachtungsdauer des Endpunkts Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion im Vergleichsarm.

Der pU legt in Modul 4 E Auswertungen (UE und SUE) zu den infusionsbedingten Reaktionen vor, jedoch weichen die Angaben in Modul 4 E im Vergleich zum Studienbericht stark ab. Laut Angaben in Modul 4 E haben im Interventionsarm 26 (ca. 48 %) und im Vergleichsarm 2 (ca. 4 %) Patientinnen und Patienten eine infusionsbedingte Reaktion gehabt, wohingegen gemäß Studienbericht 37 (ca. 69 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 4 (ca. 8 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm infusionsbedingte Reaktion zeigten. Es ist unklar, wie diese Diskrepanz zustande kommt.

Damit es im Falle unterschiedlicher Behandlungsdauern zwischen den Behandlungsarmen möglich wird, aussagekräftige Daten zum Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion für die Nutzenbewertung vorzulegen, wäre es notwendig gewesen eine aggregierte Analyse aller für die infusionsbedingten Reaktionen potenziell relevanten UEs (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen) darzustellen, unabhängig davon, ob sie im zeitlichen Zusammenhang mit einer Infusion stehen oder nicht. Der pU legt in Modul 4 E für das UESI Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion Angaben mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern basierend auf dem Zeitraum der Vergabe der Infusion vor.

Zum UESI Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen somit zwar keine geeigneten Auswertungen vor, auf Basis der vorliegenden Angaben sowie den in der Studie aufgetretenen häufigen UEs (siehe Tabelle 18) wird jedoch davon ausgegangen, dass Symptome, die als infusionsbedingte Reaktionen in der Studie 20120215 auftraten, auch in die Auswertungen zu UEs eingingen. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind daher über die weiteren spezifischen UEs abgebildet. Aus den Angaben im Studienbericht und im Modul 4 E geht übereinstimmend hervor, dass insbesondere das PT Fieber als häufigstes Symptom einer infusionsbedingten Reaktion vorkam.

Schwerwiegende neurologische Toxizität

In der Studie 20120215 wurde neurologische Toxizität als präspezifiziertes UESI erhoben. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der pU diese Ereignisse über ausgewählte PTs aus den SOC Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen erhebt. Dabei spezifiziert der pU erst im Studienbericht, welche konkreten PTs er aus den SOC auswählt. Insgesamt sind die ausgewählten PTs spezifischer für die Erfassung von neurologischer Toxizität als die SOC Erkrankung des Nervensystems. Für das UESI neurologische Toxizität liegen in Modul 4 E jeweils sowohl Auswertungen unabhängig vom Schweregrad als auch zu

schwerwiegenden Ereignissen und schweren Ereignissen (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Die vom pU vorgelegte Operationalisierung zur neurologischen Toxizität wird als geeignet angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung werden die SUEs eingeschlossen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^d	Schwerwiegende neurologische Toxizität ^e	Schwere Infektionen ^{c,f}	Weitere spezifische UEs ^g
Studie 20120215	N	N	H ^{h,i}	J	H ^k	H ^k	H ^l	M	H ^k	H ^k	H ^{k,i}
a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie [7] b. Dargestellt über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben; umfasst die Ereignisse: Rezidiv oder M2-Knochenmark ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR, Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung, Sekundärtumor oder Tod jeglicher Ursache; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1 c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. d. gemäß Statistischem Analyseplan als UEs von besonderem Interesse prädefiniert; siehe Abschnitt I 4.1 e. gemäß Statistischem Analyseplan als UEs von besonderem Interesse prädefiniert; operationalisiert über eine vom pU spezifizierte MedDRA Query (zusammengesetzt aus ausgewählten PTs der SOC Erkrankungen des Nervensystems und der SOC Psychiatrische Erkrankungen, SUEs); Erläuterungen siehe Abschnitt I 4.1 f. gemäß Statistischem Analyseplan als UEs von besonderem Interesse prädefiniert; operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA) Fieber (PT, UEs), Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE), Stomatitis (PT, schweres UE), Schleimhautentzündung (PT, schweres UE). h. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen i. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung j. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben k. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden l. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch m. keine geeigneten Daten / Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis											

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 UEs Fieber und Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial durch die subjektive Endpunkterhebung bzw. Entscheidung zum Abbruch durch die fehlende Verblindung.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Blinatumomab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat und älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph^- , CD19^+ B-Zell-Vorläufer-ALL zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und schwere UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Blinatumomab vs. HC3
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Studie 20120215					
Mortalität					
Gesamtüberleben	54	n. b. 11 (20,4)	57	25,6 [17,5; n. b.] 28 (49,1)	0,33 [0,16; 0,66]; 0,001
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes					
Ereignisrate ^c	54	- 21 (38,9)	57	- 37 (64,9)	RR: 0,60 [0,41; 0,88]; 0,007 ^d
Isoliertes Knochenmarkrezidiv	54	- 8 (14,8)	57	- 14 (24,6)	-
Kombiniertes Knochenmarkrezidiv	54	- 3 (5,6)	57	- 1 (1,8)	-
ZNS extramedulläres Rezidiv	54	- 2 (3,7)	57	- 2 (3,5)	-
Testikuläres extramedulläres Rezidiv	54	- 0 (0,0)	57	- 0 (0,0)	-
Extramedulläres Rezidiv an anderer Stelle	54	- 0 (0,0)	57	- 3 (5,3)	-
Sekundärtumor	54	- 1 (1,9)	57	- 0 (0,0)	-
M2-Knochenmark nach Erreichen einer CR	54	- 3 (5,6)	57	- 15 (26,3)	-
Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung	54	- 0 (0,0)	57	- 0 (0,0)	-
Tod jegliche Ursache	54	- 4 (7,4)	57	- 2 (3,5)	-
ereignisfreies Überleben	54	n. b. [24,8; n. b.] 21 (38,9)	57	7,8 [5,8; 13,4] 37 (64,9)	0,35 [0,20; 0,61]; < 0,001
Nebenwirkungen^e					
UEs (ergänzend dargestellt)	54	- 54 (100)	52	- 50 (96,2)	-
SUEs	54	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (27,8)	52	n. b. [0,56; n. b.] 23 (44,2)	0,52 [0,27; 1,02]; 0,046

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Blinatumomab vs. HC3
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
schwere UEs ^f	54	1,70 [1,31; 1,90] 33 (61,1)	52	0,26 [0,20; 0,33] 43 (82,7)	0,41 [0,25; 0,67]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	54	n. b. [n. b.; n. b.] 2 (3,7)	52	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,167
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion			keine geeigneten Daten ^g		
schwerwiegende neurologische Toxizität ^h	54	n. b. [n. b.; n. b.] 5 (9,3)	52	n. b. [n. b.; n. b.] 1 (1,9)	4,82 [0,56; 41,74]; 0,120
schwere Infektionen ⁱ	54	n. b. [2,00; n. b.] 11 (20,4)	52	n. b. [n. b.; n. b.] 6 (11,5)	1,40 [0,51; 3,84]; 0,506
Fieber (PT, UEs)	54	0,07 [0,03; 0,07] 44 (81,5)	52	n. b. [n. b.; n. b.] 10 (19,2)	11,57 [5,13; 26,07]; < 0,001
Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE)	54	n. b. [n. b.; n. b.] 15 (27,8)	52	0,33 [0,26; 0,39] 38 (73,1)	0,24 [0,13; 0,45]; < 0,001
Stomatitis (PT, schweres UE)	54	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (5,6)	52	n. b. [n. b.; n. b.] 16 (30,8)	0,14 [0,04; 0,48]; < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, schweres UE)	54	n. b. [n. b.; n. b.] 7 (13,0)	52	n. b. [n. b.; n. b.] 0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,020
a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie [7] b. Falls nicht anders angegeben, Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter und Knochenmark-/ MRD-Status, p-Wert: Log-Rank-Test. c. Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet. d. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [25]). e. UEs ohne Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 g. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 h. operationalisiert über eine vom pU spezifizierte MedDRA Query (zusammengesetzt aus ausgewählten PTs der SOC Erkrankungen des Nervensystems und der SOC Psychiatrische Erkrankungen); Erläuterungen siehe Abschnitt I 4.1 i. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])					

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Blinatumomab		HC3		Blinatumomab vs. HC3
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Mortalität maximal Hinweise und für die Endpunkte Morbidität und Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

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

SUE

Für den Endpunkt SUEs 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.

Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) 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.

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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (1 bis 9 Jahre vs. < 1 Jahre und > 9 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Knochenmark- / MRD-Status zu Baseline (M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für keine der vorliegenden Subgruppenanalysen der betrachteten Effektmodifikatoren zu patientenrelevanten Endpunkten liegt eine relevante Effektmodifikation vor.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [26].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv) als Komponente in den Endpunkt ein.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Blinatumomab vs. HC3^a
(mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. HC3 Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. b. vs. 25,6 HR: 0,33 [0,16; 0,66] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes		
Ereignisrate	38,9 % vs. 64,9 % RR: 0,60 [0,41; 0,88] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 $\leq$ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
ereignisfreies Überleben	n. b. vs. 7,8 HR: 0,35 [0,20; 0,61] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben		
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Nebenwirkungen		
SUEs ^d	n. b. vs. n. b. Ereignisanteile: 15 (27,8 %) vs. 23 (44,2 %) HR: 0,52 [0,27; 1,02] p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Schaden ^e , Ausmaß: gering ^f
schwere UEs ^d	1,70 vs. 0,26 HR: 0,41 [0,25; 0,67] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Blinatumomab vs. HC3^a
(mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. HC3 Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Abbruch wegen UEs ^d	n. b. vs. n. b. Ereignisanteile: 2 (3,7 %) vs. 0 (0,0 %) HR: n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,167 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende neurologische Toxizität	n. b. vs. n. b. Ereignisanteile: 5 (9,3 %) vs. 1 (1,9 %) HR: 4,82 [0,56; 41,74]; p = 0,120 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Infektionen	n. b. vs. n. b. Ereignisanteile: 11 (20,4 %) vs. 6 (11,5 %) HR: 1,40 [0,51; 3,84] p = 0,506 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Fieber (PT, UEs)	0,07 vs. n. b. Ereignisanteile: 44 (81,5 %) vs. 10 (19,2 %) HR: 11,57 [5,13; 26,07]; HR: 0,09 [0,04; 0,19] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE)	n. b. vs. 0,33 Ereignisanteile: 15 (27,8 %) vs. 38 (73,1 %) HR: 0,24 [0,13; 0,45] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Blinatumomab vs. HC3^a
(mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. HC3 Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Stomatitis (PT, schweres UE)	n. b. vs. n. b. Ereignisanteile: 3 (5,6 %) vs. 16 (30,8 %) HR: 0,14 [0,04; 0,48] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Schleimhautentzündung (PT, schweres UE)	n. b. vs. n. b. Ereignisanteile: 7 (13,0 %) vs. 0 (0,0 %) HR: n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen höherer Schaden ^e , Ausmaß: nicht quantifizierbar
a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie [7] b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. UEs ohne Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. e. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich. f. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert; das Ausmaß wird als gering eingestuft. g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Blinatumomab im Vergleich zu HC3^a

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	-
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (schweres UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Stomatitis (schweres UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Schleimhautentzündung (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Fieber (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.	
a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie [7] IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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 17: 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		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

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

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Amgen. A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); Clinical Study Report, 23. May 2023 [unveröffentlicht]. 2023.
3. Amgen. Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With High-Risk (HR) First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. 2024 [Zugriff: 25.06.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02393859>.
4. Amgen. A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. [Zugriff: 25.06.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002476-92.
5. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; 325(9): 843-854. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987>.
6. Amgen. Blinatumomab (BLINCYTO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 13.08.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/720/>.
7. Charite Universitaetsmedizin Berlin. International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL 2010; A randomized Phase II Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group; IntReALL HR 2010 [online]. [Zugriff: 02.06.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513070-21-00>.
8. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S1 Leitlinie Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter [online]. 2021 [Zugriff: 29.05.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-014>.
9. Parker C, Waters R, Leighton C et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. Lancet 2010; 376(9757): 2009-2017. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62002-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62002-8).

10. National Comprehensive Cancer Network. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. 2026 [Zugriff: 29.05.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf.
11. Amgen. BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2025 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. AbZ Pharma. Dexa-CT 4 mg/ml Injektionslösung [online]. 10.2025 [Zugriff: 22.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. teva. Methotrexat-GRY Injektionslösung [online]. 09.2024 [Zugriff: 22.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. teva. Vincristinsulfat-TEVA 1 mg/ml Injektionslösung [online]. 06.2024 [Zugriff: 29.05.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Baxter. Holoxan [online]. 04.2024 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Pfizer. Daunoblastin [online]. 04.2024 [Zugriff: 22.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. Servier. Oncaspar 750 E/ml Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung [online]. 05.2024 [Zugriff: 22.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Wie erfolgt die Behandlung von Patienten mit ALL-Rezidiv? [online]. 2021 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoall120060414/therapie/krankheitsrueckfall/behandlung/index_ger.html.
19. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel. AIEOP-BFM ALL 2009: International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia; Study Protocol; Version 1.4 [online]. 2015 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO-25-01357/suppl_file/protocol_JCO-25-01357.pdf.
20. Joel S. The comparative clinical pharmacology of vincristine and vindesine: Does vindesine offer any advantage in clinical use? Cancer Treat Rev 1995; 21(6): 513-525. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(95\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0305-7372(95)90015-2).
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Vindesin in der Therapie hämatologischer Neoplasien. Aktuelle Empfehlungen [online]. 2024 [Zugriff: 12.06.2026]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/versorgungsengpass/vindesin-20240502.pdf>.

22. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Veröffentlichte Lieferengpassmeldungen [online]. [Zugriff: 23.07.2026]. URL: <https://anwendungen.pharmnet-bund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml>.

23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 2026 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.

24. Carreras E, Dufour C, Mohty M et al. The EBTM Handbook - Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham: Springer Open; 2020.

25. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

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: Child (birth-17)/ 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: Under 18

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: 0-17 years

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Gesamtüberleben

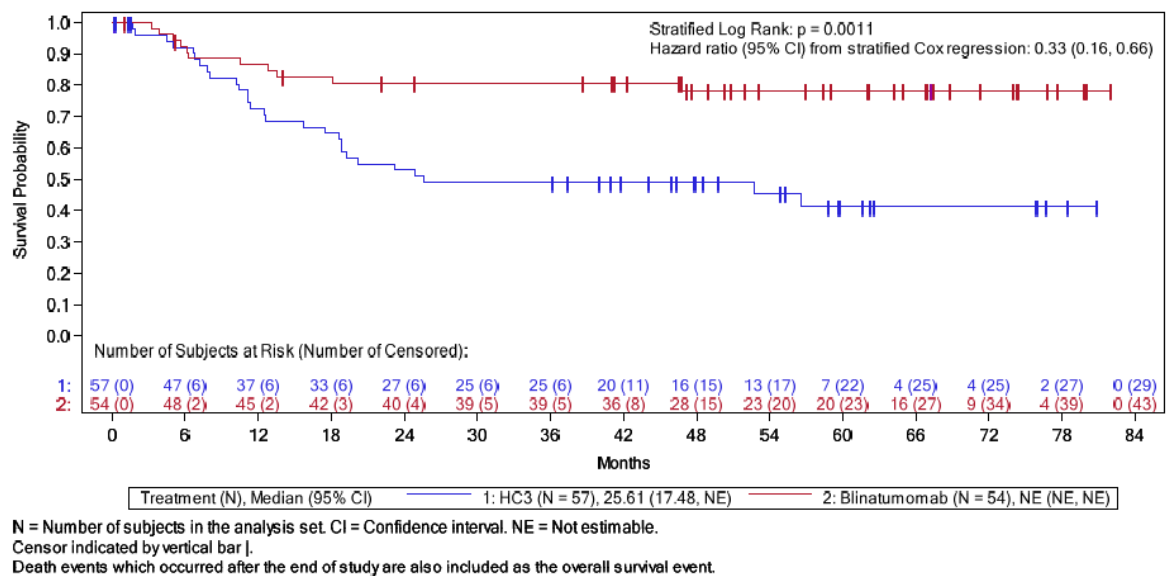


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)

I Anhang B.2 Scheitern des kurativen Therapieansatzes

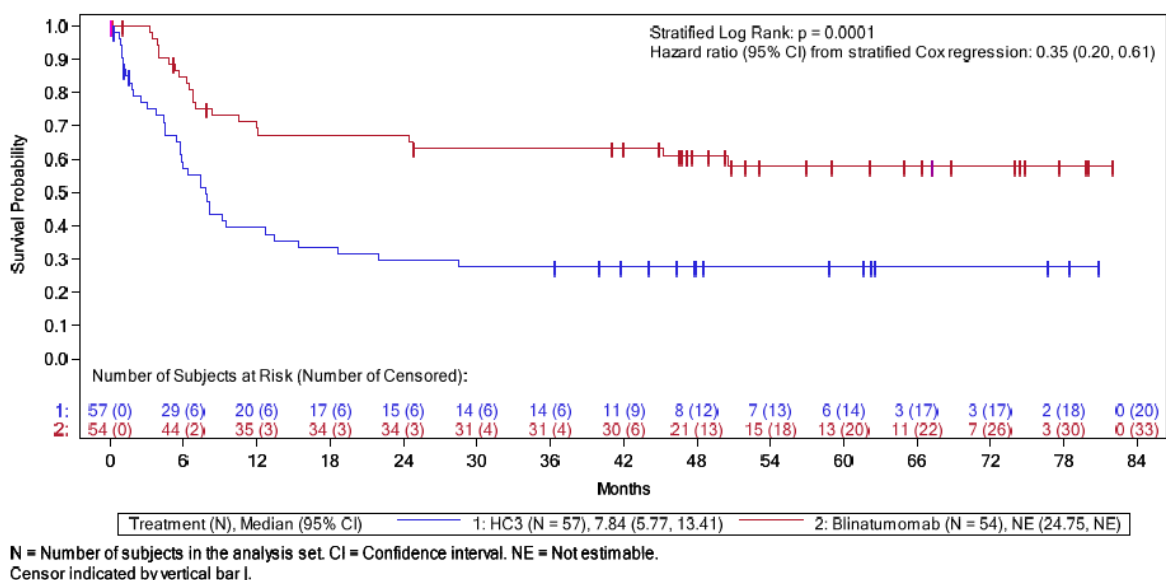


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben) der Studie 20120215, Finaler Datenschnitt (22.03.2023)

I Anhang B.3 Nebenwirkungen

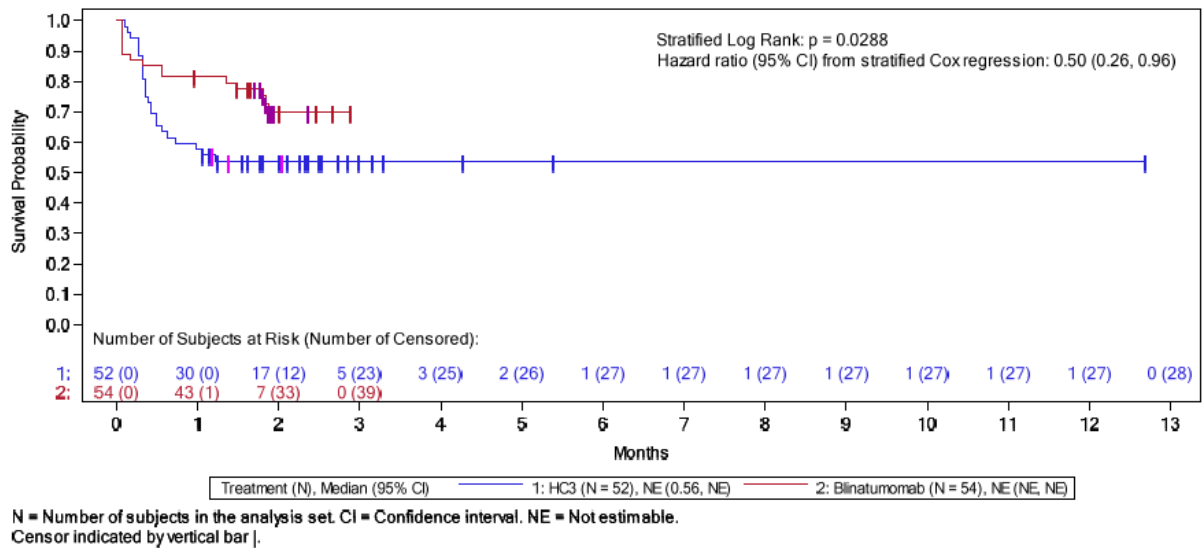


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)

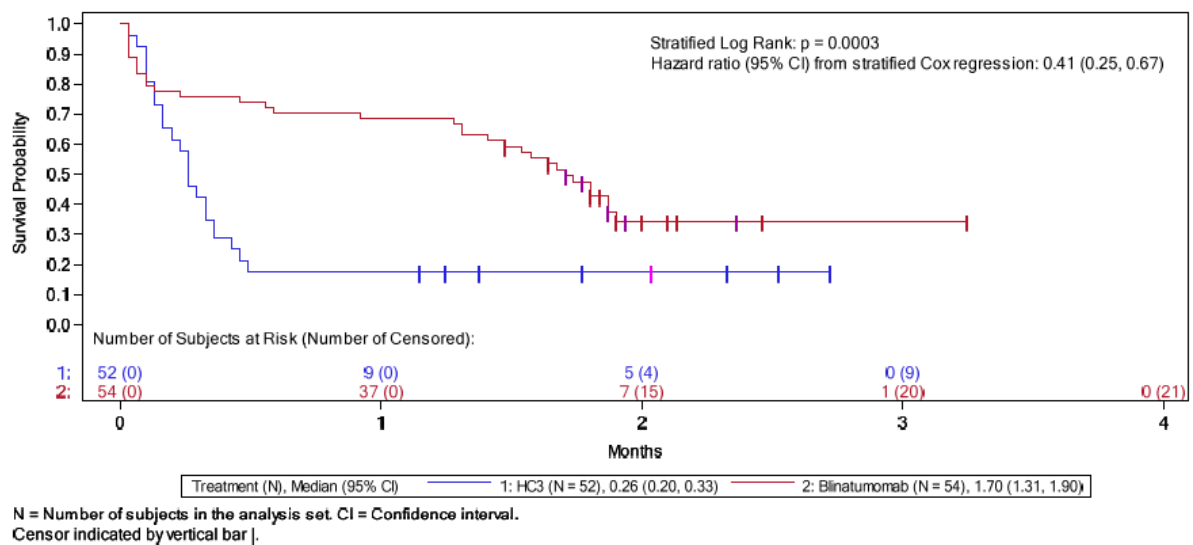


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)

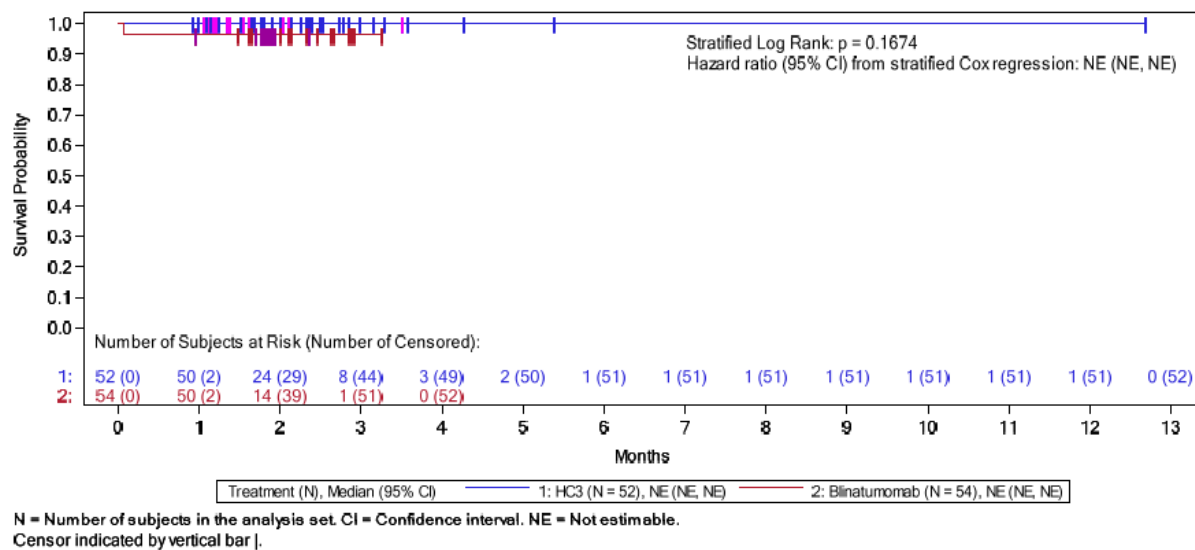


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)

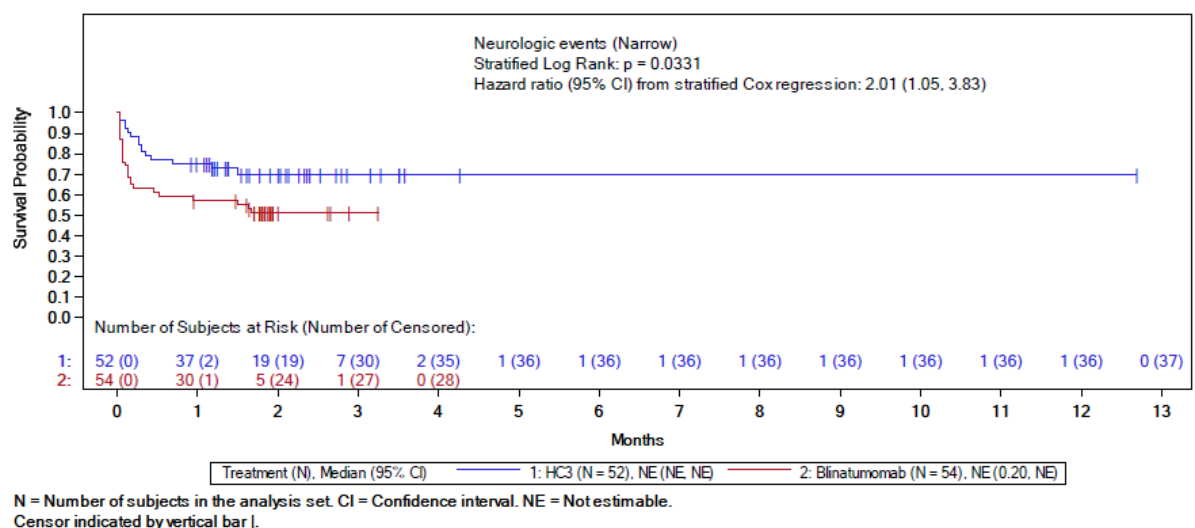


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwerwiegende neurologische Toxizität der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)

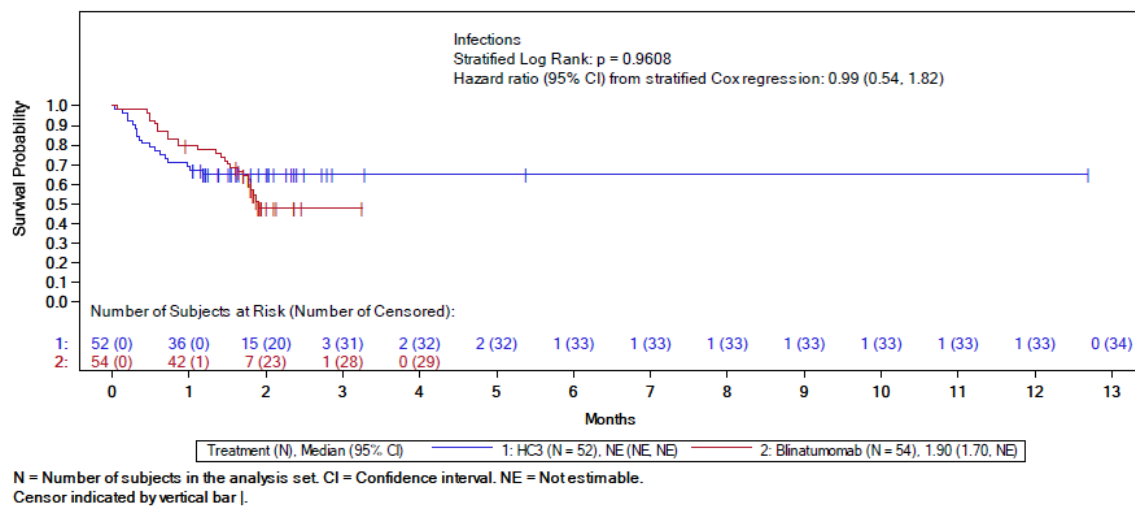


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwere Infektionen der Studie 20120215, finaler Datenschnitt (22.03.2023)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC^c und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 52
20120215		
Gesamtrate UEs^d	54 (100)	50 (96,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (37,0)	39 (75,0)
Anämie	13 (24,1)	24 (46,2)
Neutropenie	5 (9,3)	16 (30,8)
Thrombozytopenie	4 (7,4)	13 (25,0)
Febrile Neutropenie	3 (5,6)	13 (25,0)
Augenerkrankungen	3 (5,6)	9 (17,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (72,2)	39 (75,0)
Übelkeit	23 (42,6)	9 (17,3)
Erbrechen	17 (31,5)	11 (21,2)
Diarrhö	12 (22,2)	9 (17,3)
Stomatitis	12 (22,2)	28 (53,8)
Abdominalschmerz	7 (13,0)	11 (21,2)
Obstipation	5 (9,3)	7 (13,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (88,9)	19 (36,5)
Fieber	44 (81,5)	10 (19,2)
Schleimhautentzündung	9 (16,7)	4 (7,7)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 52
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (9,3)	10 (19,2)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (27,8)	3 (5,8)
Hypogammaglobulinämie	6 (11,1)	2 (3,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (46,3)	18 (34,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (16,7)	6 (11,5)
Untersuchungen	22 (40,7)	22 (42,3)
Thrombozytenzahl vermindert	7 (13,0)	8 (15,4)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (7,4)	7 (13,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (35,2)	13 (25,0)
Hypokaliämie	7 (13,0)	5 (9,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (13,0)	15 (28,8)
Rückenschmerzen	3 (5,6)	6 (11,5)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (44,4)	12 (23,1)
Kopfschmerzen	20 (37,0)	9 (17,3)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (16,7)	5 (9,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (7,4)	7 (13,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (22,2)	10 (19,2)
Epistaxis	5 (9,3)	7 (13,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24 (44,4)	14 (26,9)
Ausschlag	7 (13,0)	5 (9,6)
Erythem	6 (11,1)	2 (3,8)
Pruritus	6 (11,1)	5 (9,6)
Gefäßerkrankungen	16 (29,6)	11 (21,2)
Hypotonie	7 (13,0)	4 (7,7)
Hypertonie	7 (13,0)	4 (7,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie c. Abweichende MedDRA-Versionen zwischen Modul 4 E (Ver. 22.1) und dem Studienbericht (Ver. 25.1). Die vorliegende Darstellung basiert auf MedDRA-Version 25.1. SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 E übernommen. d. einschließlich Ereignisse der Progression der Grunderkrankung HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 52
20120215		
Gesamtrate SUEs^d	15 (27,8)	24 (46,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	13 (25,0)
Febrile Neutropenie	0 (0)	9 (17,3)
Neutropenie	0 (0)	3 (5,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,9)	3 (5,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (7,4)	6 (11,5)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (9,3)	1 (1,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie c. Abweichende MedDRA-Versionen zwischen Modul 4 E (Ver. 22.1) und dem Studienbericht (Ver. 25.1). Die vorliegende Darstellung basiert auf MedDRA-Version 25.1. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 E übernommen. d. einschließlich Ereignisse der Progression der Grunderkrankung HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 52
20120215		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^d	33 (61,1)	43 (82,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (27,8)	38 (73,1)
Anämie	8 (14,8)	22 (42,3)
Neutropenie	5 (9,3)	14 (26,9)
Thrombozytopenie	4 (7,4)	11 (21,2)
Febrile Neutropenie	2 (3,7)	13 (25,0)
Leukopenie	0 (0)	3 (5,8)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	2 (3,7)	4 (7,7)
Aplasie	2 (3,7)	4 (7,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (11,1)	17 (32,7)
Stomatitis	3 (5,6)	16 (30,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (18,5)	1 (1,9)
Schleimhautentzündung	7 (13,0)	0 (0)
Fieber	3 (5,6)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (3,7)	7 (13,5)
Lebertoxizität	0 (0)	3 (5,8)
Hypertransaminasämie	0 (0)	3 (5,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (20,4)	6 (11,5)
Untersuchungen	12 (22,2)	15 (28,8)
Thrombozytenzahl vermindert	6 (11,1)	8 (15,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (7,4)	2 (3,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (7,4)	1 (1,9)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,9)	5 (9,6)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,6)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,9)	3 (5,8)
Epistaxis	0 (0)	3 (5,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (5,6)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	4 (7,4)	2 (3,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie		
c. Abweichende MedDRA-Versionen zwischen Modul 4 E (Ver. 22.1) und dem Studienbericht (Ver. 25.1). Die vorliegende Darstellung basiert auf MedDRA-Version 25.1. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 E übernommen.		
d. einschließlich Ereignisse der Progression der Grunderkrankung		

Tabelle 20: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 52
SOC ^c PT ^c		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3^a

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 52
SOC ^b PT ^b		
20120215		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	2 (3,7)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,7)	0 (0)
Erkrankung des Nervensystems	1 (1,9)	0 (0)
Krampfanfall	1 (1,9)	0 (0)
a. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Pegasparginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReALL-HR-2010-Studie b. Abweichende MedDRA-Versionen zwischen Modul 4 E (Ver. 22.1) und dem Studienbericht (Ver. 25.1). Die vorliegende Darstellung basiert auf MedDRA-Version 25.1. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 E übernommen. c. einschließlich Ereignisse der Progression der Grunderkrankung HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; IntReALL-HR: International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D 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.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3).....	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.12
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.5 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Literatur.....	II.23

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
Ara-C	Cytarabin
CD19 ⁺	Cluster-of-Differentiation-19-positiv
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom-negativ
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, 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]. Die hier relevante Zielpopulation umfasst gemäß der Fachinformation von Blinatumomab [1] pädiatrische 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-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Gemäß des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommt.

II 1.2 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. Insbesondere für pädiatrische Betroffene mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv seien die Überlebensaussichten im Vergleich zu den anderen Risikogruppen wesentlich schlechter. Dies erfordere unter anderem therapeutische Strategien mit einem Wirkmechanismus, der sich von den etablierten zytotoxischen und / oder zytostatischen Ansätzen unterscheide.

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 Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 2 Ansätze (im Folgenden als Ansatz A und B bezeichnet), die er am Ende zu einer Spanne zusammenführt. Ansatz A basiert auf einer Registerauswertung, Ansatz B stellt eine Herleitung auf Basis von Literaturangaben dar. Beide Ansätze werden im Folgenden beschrieben und in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
A	Registerauswertung zur Zielpopulation		
	Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 18 Jahren mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Vorläufer-ALL	-	9–14
B	Ermittlung der Zielpopulation anhand von Literaturangaben		
1	inzidente Patientinnen und Patienten mit ALL im Alter von ≥ 1 Monat bis einschließlich 17 Jahren	-	536–573
2	mit B-Vorläufer-ALL	80–85	429–487
3	mit Ph ⁻ B-Vorläufer-ALL	95–98	408–477
4	mit Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Vorläufer-ALL	95–100	388–477
5	mit Erstrezidiv einer Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Vorläufer-ALL	15–20	58–95
6	mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Vorläufer-ALL	17,6–41,4	10–39
A + B	Kombination von Ansatz A und B		
	Spanne aus Ober- und Untergrenze von Ansatz A und B		9–39
	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	89,4	8–35
ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19 ⁺ : Cluster-of-Differentiation-19-positiv; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁻ : Philadelphia-Chromosom-negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Ansatz A: Registerauswertung zur Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU eine Sonderauswertung des deutschen ALL-Rezidiv-Registers (ALL-REZ BFM) heran [2], die sich auf die Jahre 2015 bis 2020 bezieht. Laut Beschreibung in der entsprechenden Quelle dient das Register zur Erfassung von Kindern mit rezidivierter oder refraktärer ALL in Deutschland. Die Erfassung sei weitgehend vollständig / populationsbasiert [2]. Auf Basis der Auswertung ermittelt der pU aus den jährlichen minimalen und maximalen Fallzahlen innerhalb des genannten Zeitintervalls eine Anzahl von 9 bis 14 Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL. Das Hochrisikorezidiv einer B-Vorläufer ALL ist definiert als frühes isoliertes Knochenmark-Rezidiv oder jegliches sehr frühes Rezidiv. Dieselbe Anzahl nimmt der pU implizit für die Altersgruppe von ≥ 1 Monat bis < 18 Jahren an.

Ansatz B: Ermittlung der Zielpopulation anhand von Literaturangaben

Die oben dargestellte Registerauswertung ergänzt der pU durch eine literaturgestützte Herleitung. Die literaturgestützte Herleitung umfasst 6 Rechenschritte. Dabei berechnet der pU jeweils eine höchste und niedrigste Fallzahl im Rahmen einer Spanne.

Schritt B1: inzidente Patientinnen und Patienten mit ALL im Alter von ≥ 1 Monat bis einschließlich 17 Jahren

Als Ausgangspunkt zieht der pU eine Sonderauswertung des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) [3] heran, die laut seiner Aussage Fallzahlen zum Diagnosecode C91.0- (Akute lymphatische Leukämie) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision enthält. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen zur jährlichen Inzidenz ergibt sich den Angaben des pU zufolge für die Jahre 2020 bis 2024 eine Anzahl von 536 bis 573 Patientinnen und Patienten mit ALL für die Altersgruppe von 0 bis < 18 Jahren in Deutschland. Dieselbe Anzahl legt der pU für die Altersgruppe von ≥ 1 Monat bis < 18 Jahren zugrunde.

Schritt B2: Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL

Für die Bestimmung des Anteils der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL setzt der pU eine Anteilsspanne von 80 % bis 85 % an, die er aus den Angaben in den Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) für Kinder mit Stand August 2025 [4] sowie in 2 Übersichtsarbeiten [5,6] bildet. Er überträgt die Anteilswerte auf die Patientenzahlen aus Schritt 1 und ermittelt so eine Anzahl von 429 bis 487 Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL im Alter von ≥ 1 Monat bis < 18 Jahren.

Schritt B3: Patientinnen und Patienten mit Ph^- B-Vorläufer-ALL

Basierend auf verschiedenen Angaben in der Literatur (Empfehlungen des NCCN [4,7] bzw. Übersichtsarbeit [5]) geht der pU davon aus, dass zwischen 2 % bis 5 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL eine Philadelphia-Chromosom-positive Erkrankung aufweisen. Im Umkehrschluss setzt der pU in diesem Schritt einen Anteil von 95 % bis 98 % der Patientinnen und Patienten mit Ph^- -Erkrankung an.

Übertragen auf den vorherigen Schritt berechnet er eine Anzahl von 408 bis 477 Patientinnen und Patienten mit einer Ph^- B-Vorläufer-ALL.

Schritt B4: Patientinnen und Patienten mit Ph^- , $CD19^+$ B-Vorläufer-ALL

Der pU zieht zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit $CD19^+$ B-Vorläufer-ALL 2 Publikationen heran. Aus der Übersichtsarbeit von Hoelzer et al. aus dem Jahr 2023 [8], einem Update zu zielgerichteten Therapien bei ALL, lässt sich eine Spanne von 95 % bis 100 % der Patientinnen und Patienten mit $CD19^+$ B-Vorläufer-ALL entnehmen. Die 2. Publikation stellt eine Fallanalyse von Raponi et al. [9] 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 ermittelte Patientenzahlen aus dem vorherigen Schritt an und errechnet so eine Spanne von 388 bis 477 Patientinnen und Patienten mit Ph^- , $CD19^+$ B-Vorläufer-ALL.

Schritt B5: Patientinnen und Patienten mit Erstrezidiv einer Ph^- , $CD19^+$ B-Vorläufer-ALL

Für diesen Schritt setzt der pU auf Grundlage von unterschiedlichen Literaturquellen Anteilswerte von 15 % bis 20 % an [5,10-12]. Daraus ergibt sich eine Spanne von 58 bis 95 Patientinnen und Patienten mit einem Erstrezidiv.

Schritt B6: Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph^- , $CD19^+$ B-Vorläufer-ALL

Da das Anwendungsgebiet zusätzlich auf Kinder und Jugendliche mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv beschränkt ist, zieht der pU Anteilswerte von 17,6 % bis 41,4 % für die Spanne der Hochrisiko-Erstrezidive aus verschiedenen Studien heran [11,13-15].

Die Operationalisierung des Hochrisiko-Erstrezidiv der Anteile der Unter- und Obergrenze erfolgt dabei jeweils über ein sehr frühes Rezidiv (< 18 Monate nach primärer Diagnosestellung) unabhängig von der Lokalität oder ein frühes isoliertes Knochenmark-Rezidiv (≥ 18 Monate nach primärer Diagnosestellung und < 6 Monate nach Beendigung der 1. Therapie).

Die literaturgestützte Herleitung führt damit insgesamt zu einer Spanne von 10 bis 39 Patientinnen und Patienten.

Zusammenführung der beiden Ansätze (A + B)

Der pU führt die Ergebnisse der Register- und Literaturauswertung zusammen und bildet daraus eine Spanne von 9 bis 39 Patientinnen und Patienten.

Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt berechnet der pU unter Anwendung eines GKV-Anteils von 89,4 % eine Spanne von 8 bis 35 Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 18 Jahren mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph^- , $CD19^+$ B-Vorläufer-ALL.

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 nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Diese Bewertung wird nachfolgend erläutert.

Zu Ansatz A und B: Registerauswertung zur Zielpopulation und Ermittlung der Zielpopulation anhand von Literaturangaben

Blinatumomab wird gemäß des vorliegenden Anwendungsgebiets im Rahmen einer Konsolidierungstherapie angewendet. Der pU ermittelt für die Zielpopulation sämtliche Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv. Damit sind auch diejenigen mit einer Refraktärität gegenüber einer Induktionstherapie zur Behandlung des Hochrisiko-Erstrezidivs umfasst, deren Therapie nicht in eine Konsolidierungstherapie übergeht. Ebenfalls sind die gegebenenfalls bis zur Konsolidierungsphase Verstorbenen nicht vom pU ausgeschlossen worden.

Zu Ansatz B: Ermittlung der Zielpopulation anhand von Literaturangaben

Die Quelle des DKKR in Schritt 1 des Ansatzes B weist nicht wie vom pU in Modul 3 beschrieben die Fallzahlen zur ALL für die Jahre 2020 bis 2024, sondern die Fallzahlen zur lymphatischen Leukämie bis 2022 aus. Die lymphatische Leukämie umfasst neben der ALL weitere Leukämieformen, die im Verhältnis zur ALL jedoch nur eine geringe Fallzahl aufweisen [16]. Es ist somit zu erwarten, dass die zugrunde gelegten Fallzahlen in Schritt B1 für die ALL in der Größenordnung plausibel sind [17].

Zudem basieren die Anteilswerte in den Schritten B2, B3 und B5 vorwiegend auf Sekundärliteratur, bei der teilweise nicht zu entnehmen ist, wie die Anteilswerte ermittelt wurden.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Dieselbe Zielpopulation wurde bereits aufgeteilt in 2 Teilpopulationen in 2 vorangegangenen Verfahren zu Blinatumomab ermittelt: Im Jahr 2021 für die Altersgruppe von 1 Jahr bis < 18 Jahren mit einer Anzahl von 7 bis 30 Patientinnen und Patienten [18] und im Jahr 2025 für die Altersgruppe von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit < 1 Patientin oder Patient [19]. Die nun ermittelte Patientenanzahl von 8 bis 34 liegt in einem ähnlichen Bereich.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung 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

Auf Basis des zeitlichen Verlaufs zur Inzidenz der ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (anhand der Quelle aus Schritt B1 [3]) sowie einer stabilen Anzahl der GKV-Versicherten geht der pU davon aus, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine signifikanten Änderungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu erwarten sind.

II 1.3.5 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	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	8–35	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher.
a. Angaben des pU ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

individualisierte Therapie 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, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF),
 - Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Cytarabin (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,
 - Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin.

Der pU macht in Modul 3 E für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kostenangaben zu Tisagenlecleucel. Des Weiteren stellt er die Kosten für das sogenannte „HC3-Regime“ der Zulassungsstudie 20120215 von Blinatumomab dar, bestehend aus Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin und Pegasparaginase oder Erwiniaasparaginase [20]. Dieses Regime entspricht in der Zusammensetzung weitgehend

dem vom G-BA benannten HC2-Regime der Studie AIEOP BFM ALL 2009 [21]. Die Abweichungen zwischen den Angaben aus beiden Studien werden in der nachfolgenden Bewertung näher beschrieben.

Kostenangaben zu den weiteren Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU nicht. Die zusätzlichen Kostenangaben des pU zu Blinatumomab im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nachfolgend nicht dargestellt und nicht kommentiert, da sie nicht zu den Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sind.

Zusammenfassend werden im Folgenden die Angaben des pU zu Blinatumomab als zu bewertendes Arzneimittel und zu Tisagenlecleucel sowie zu dem vom pU benannten „HC3-Regime“ (Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin und Pegasparginase oder Erwiniaasparaginase) dargestellt und bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Blinatumomab

Laut Fachinformation können pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph^{-} , $CD19^{+}$ B-Vorläufer-ALL 1 Behandlungszyklus (28 Tage) mit Blinatumomab erhalten [1]. Dabei wird Blinatumomab als intravenöse Dauerinfusion über 28 Tage mit einer Dosis von $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche (KOF)/Tag bei einem Körpergewicht $< 45 \text{ kg}$ und $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ bei einem Körpergewicht $> 45 \text{ kg}$ verabreicht [1]. Der pU legt korrekt 1 Behandlungszyklus zugrunde und berechnet für den Verbrauch eine Spanne:

Für die Untergrenze ermittelt der pU zunächst eine KOF in Höhe von $0,36 \text{ m}^2$. Dies entspricht der KOF anhand der durchschnittlichen Körpermaße für unter 1-Jährige gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 [22] unter Berücksichtigung der DuBois-Formel. In der Tabelle der Fachinformation mit Angaben zur Anzahl an benötigten Durchstechflaschen von Blinatumomab in Abhängigkeit der KOF ist die ermittelte KOF von $0,36 \text{ m}^2$ nicht aufgeführt. Laut Fachinformation wurde die Sicherheit der Anwendung von Blinatumomab bei einer KOF von weniger als $0,4 \text{ m}^2$ nicht nachgewiesen [1]. Der pU legt eine Gesamtanzahl von 7 Durchstechflaschen mit je $38,5 \mu\text{g}$ Blinatumomab zugrunde. Dies entspricht der benötigten Anzahl an Durchstechflaschen für die empfohlene Dosierung ($15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$) und für die geringstmögliche KOF von $0,4 \text{ m}^2$ bis $0,49 \text{ m}^2$ aus der oben erwähnten Tabelle der Fachinformation [1]. Dabei ist ebenfalls korrekt berücksichtigt, dass die zubereitete Lösung von Blinatumomab pro Durchstechflasche 96 Stunden infundiert wird und Restmengen verworfen werden.

Für die Obergrenze legt der pU eine Dosierung von $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ (bei einem Körpergewicht $> 45 \text{ kg}$) zugrunde. Dies entspricht der Dosierung von Jugendlichen von 17 bis unter 18 Jahren bei einem durchschnittlichen Gewicht von rund 67 kg gemäß den Mikrozensusdaten aus dem

Jahr 2021 [23]. Der pU legt eine Gesamtanzahl von 28 Durchstechflaschen mit je 38,5 μg Blinatumomab zugrunde. Dies entspricht der benötigten Anzahl an Durchstechflaschen für die empfohlene Dosierung (28 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) gemäß der oben erwähnten Tabelle der Fachinformation [1].

Tisagenlecleucel

Für Tisagenlecleucel gibt der pU korrekt gemäß der entsprechenden Fachinformationen [24] an, dass es als 1-malige Infusion verabreicht wird.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tisagenlecleucel entsprechen der Fachinformation [24]. Demnach wird Tisagenlecleucel gewichtsabhängig verabreicht.

Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin und Pegasparaginase oder Erwiniaasparaginase

Die vom pU zugrunde gelegten Behandlungsmodi und Dosierungen für die Wirkstoffe der Kombinationstherapie entnimmt der pU der Studie 20120215 [20].

Die Behandlungsdauer umfasst 1 Woche [20]. Die Wirkstoffe werden in der Regel in Abhängigkeit der KOF dosiert [20]. Bei einem Körpergewicht < 10 kg richtet sich die Dosis nach dem Körpergewicht [20]. Der pU berechnet auf Basis der durchschnittlichen Körpermaße für unter 1-Jährige [22] (als untere Grenze) und für 17- bis unter 18-Jährige [23] (als obere Grenze) die jeweilige Dosis ausschließlich auf Basis der KOF (0,36 m^2 bzw. 1,81 m^2). Da die unter 1-Jährigen ein durchschnittliches Körpergewicht von < 10 kg aufweisen [22], ist die Dosis für die Untergrenze auf Basis des Körpergewichts zu ermitteln. Daraus ergibt sich für die Wirkstoffe jeweils eine geringere Dosis als vom pU ermittelt. Aufgrund des jeweiligen Verwurfs entsprechen die Verbräuche für die Untergrenze bei einer Ermittlung der Dosis auf Basis des Körpergewichts jedoch weitgehend den Angaben des pU.

Nachfolgend werden die vom pU herangezogenen Dosierungen pro m^2 KOF (relevant für die Obergrenze) und die Behandlungsmodi der Wirkstoffe dargestellt und zusätzlich mit den entsprechenden Angaben zu dem Regime aus der Studie AIEOP BFM ALL 2009 [21], auf die der G-BA verweist, abgeglichen.

Dexamethason

Für Dexamethason (intravenös) setzt der pU an den Tagen 1 bis 6 eine Dosis von 10 mg/m^2 an. Dem Studienprotokoll 20120215 [20] ist eine Aufteilung der jeweiligen Tagesdosis von 10 mg/m^2 auf 2 Einzeldosen zu entnehmen, die der pU bei seinen Berechnungen vernachlässigt.

Das Studienprotokoll AIEOP BFM ALL 2009 weist davon abweichend eine Tagesdosis von 20 mg/m^2 an den Tagen 1 bis 5 aus, aufgeteilt auf 3 Einzeldosen [21].

Methotrexat

Für Methotrexat legt der pU eine einmalige Dosis von 1 g/m^2 zugrunde.

Dem Studienprotokoll AIEOP BFM ALL 2009 ist davon abweichenden eine Dosis von 5 g/m^2 zu entnehmen [21].

Vincristin

Für Vincristin berechnet der pU an 2 Tagen einen Verbrauch für jeweils eine Dosis von $1,5 \text{ mg/m}^2$. Dabei beachtet er nicht, dass die maximale Dosis 2 mg beträgt [20].

Das Studienprotokoll AIEOP BFM ALL 2009 weist davon abweichend eine Gabe von Vindesin aus (an 2 Tagen mit einem Verbrauch für jeweils eine Dosis von 3 mg/m^2 und einer maximalen Einzeldosis von 5 mg) [21].

Ifosfamid und Daunorubicin

Für Ifosfamid und Daunorubicin stimmen die vom pU zugrunde gelegten Angaben zum Verbrauch mit den Angaben aus den Studienprotokoll AIEOP BFM ALL 2009 (Ifosfamid 800 mg/m^2 je Dosis mit insgesamt 5 Dosen an 3 Tagen und Daunorubicin 30 mg/m^2 an 1 Tag) [21] überein.

Pegasparaginase / Erwiniaasparaginase

Für Pegasparaginase und Erwiniaasparaginase legt der pU jeweils $1000 \text{ Einheiten/m}^2$ an 1 Tag zugrunde.

Abweichend davon weist das Studienprotokoll AIEOP BFM ALL 2009 für Pegasparaginase eine Dosis von $2500 \text{ Einheiten/m}^2$ aus [21]. Zudem ist sowohl dem Studienprotokoll 20120215 [20] als auch dem Studienprotokoll AIEOP BFM ALL 2009 [21] für Erwiniaasparaginase (bei allergischen Reaktionen auf Pegasparaginase) eine 7-malige Gabe von je $20\,000 \text{ Einheiten/m}^2$ zu entnehmen.

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Blinatumomab, Tisagenlecleucel sowie den Wirkstoffen Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin und Pegasparaginase oder Erwiniaasparaginase geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2026 wieder. Allerdings berücksichtigt der pU für Dexamethason 4 mg bei einer Packungsgröße von 10 Ampullen (siehe Untergrenze) sowie für Methotrexat 1000 mg je 1 Flasche (siehe Obergrenze) nicht den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags.

Für Tisagenlecleucel 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) [25] hat die Leistung „Gabe von 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 vereinbart werden können.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Blinatumomab

Der pU gibt an, dass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch die Bereitstellung einer Infusionspumpe für Blinatumomab 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.

Tisagenlecleucel

Für Tisagenlecleucel setzt der pU Kosten zu der gemäß Fachinformationen [24] zu verabreichenden Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid und Fludarabin als Obergrenze 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 Kosten für eine alternative Chemotherapie zur LDC mit Cytarabin und Etoposid als Untergrenze. Diese wird laut Fachinformationen jedoch nur für bestimmte Patientengruppen empfohlen und daher nicht bewertet.

Gemäß der Fachinformation von Tisagenlecleucel [24] 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.

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 2.2) ein krankenhausindividuelles Entgelt für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2026-220 [26]), vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt. Insgesamt können somit die Kosten abweichen.

Dexamethason, Methotrexat (hochdosiert), Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin und Pegasparaginase oder Erwiniaasparaginase

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Kombinationschemotherapie an. Jedoch ist z. B. bei Methotrexat die Anwendung von Calciumfolinat und bei Ifosfamid die Gabe von Mesna und eine Hydratation erforderlich [20], deren Kosten zu berücksichtigen sind. Zudem können Kosten für die Verabreichung der Infusion entstehen, die der pU ebenfalls nicht veranschlagt.

Hilfstaxe

Es fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen für Blinatumomab, für das „HC3-Regime“ sowie für die Wirkstoffe der zu verabreichenden Chemotherapie zur LDC (im Falle einer ambulanten Gabe) bei Tisagenlecleucel gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt.

II 2.4 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 €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Blinatumomab	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	17 251,64–69 006,56 ^a	0 ^a	0 ^a	17 251,64–69 006,56 ^a	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: individualisierte Therapie unter Auswahl von						
Tisagenlecleucel	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	239 000 ,00 ^a	161,76 ^b –919,88 ^{a, c}	0 ^a	239 161,76 ^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-therapie-kosten in €	Kommentar
eine systemische Chemotherapie mit						
Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin	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 (Fortsetzung)	keine Angaben				Der pU macht keine Angaben.
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]						

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-therapie-kosten in €	Kommentar
Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase [HC2]	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 (Fortsetzung)	2589,86–6485,80 ^d	0	0	2589,86–6485,80 ^d	Der pU ermittelt die Kosten für ein ähnliches Kombinationsregime bestehend aus den Wirkstoffen Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin und Pegasparaginase oder Erwiniaasparaginase [20]. Für das vom pU zugrunde gelegte Regime sind die Arzneimittelkosten für die Untergrenze in der Größenordnung plausibel und für die Obergrenze maßgeblich aufgrund einer zu geringen Dosis von Erwiniaasparaginase unterschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an, die nicht berücksichtigt sind.

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-therapie-kosten in €	Kommentar
Dexamethason, ARA-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparginase/ Erwiniaasparaginase [HC3] Cytarabin, Fludarabin, G-CSF $\pm$ Idarubicin Dexamethason, Mitoxantron, Pegasparginase, Vincristin Dexamethason, Doxorubicin, Pegasparginase, Vincristin Doxorubicin, Pegasparginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF Pegasparginase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin	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 (Fortsetzung)	keine Angaben				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-therapie-kosten in €	Kommentar
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 d. Neben den Kosten für Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid und Daunorubicin enthält die Untergrenze Kosten für Pegasparginase und die Obergrenze Kosten für Erwiniaasparaginase. ARA-C: Cytarabin; ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDC: Lymphozytendepletion; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass davon auszugehen sei, dass der Großteil aller Erkrankten eine Therapie mit Blinatumomab erhält. Er macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen.

Zudem gibt er an, dass für die Behandlung im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein stationärer Aufenthalt für die ersten 3 Tage empfohlen wird [1]. Alle weiteren Behandlungstage erfolgen laut pU in der Regel ambulant.

II 3 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). Stand: November 2025 [online]. 11.2025 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf>.
2. All-Rez Bfm Register. Pädiatrische Patienten mit Ph-, CD19+ Hochrisiko B-Vorläufer ALL im ersten Rezidiv in Deutschland von 2015 bis 2020 nach Altersklasse. Data on file. 2021.
3. Deutsches Kinderkrebsregister. Lymphatische Leukämien 2015-2024. Data on file. 2025.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026 [online]. 2025 [Zugriff: 29.01.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf.
5. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med 2015; 373(16): 1541-1552. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>.
6. Cooper SL, Brown PA. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Clin North Am 2015; 62(1): 61-73. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>.
7. 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.
8. 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>.
9. 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>.
10. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2012; 120(14): 2807-2816. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>.
11. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. Haematologica 2016; 101(1): 68-76. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.131680>.

12. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; 325(9): 843-854.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987>.
13. Parker C, Waters R, Leighton C et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. Lancet 2010; 376(9757): 2009-2017. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62002-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62002-8).
14. Roy A, Cargill A, Love S et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. Br J Haematol 2005; 130(1): 67-75.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05572.x>.
15. Tallen G, Ratei R, Mann G et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol 2010; 28(14): 2339-2347. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1983>.
16. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht, Annual Report 2022 (1980-2021) [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2026]. URL:
https://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkr/pdf/jb/jb2022/JB_2022_final.pdf.
17. Robert Koch-Institut, Deutsche Krebsregister. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023 [online]. 2025 [Zugriff: 28.01.2026]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?blob=publicationFile.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (ALL mit Hochrisiko-Erstrezidiv: Kinder ≥ 1 bis < 18 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL:
https://www.iqwig.de/download/g21-23_blinatumomab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (ALL mit Hochrisiko-Erstrezidiv: Kinder ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2025]. URL:
<https://doi.org/10.60584/G25-08>.
20. Amgen. Studienprotokoll 20120215: A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 01.08.2022. Data on file. 2022.

21. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel. AIEOP-BFM ALL 2009: International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia; Study Protocol; Version 1.4 [online]. 2015 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO-25-01357/suppl_file/protocol_JCO-25-01357.pdf.
22. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.
23. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2021 [online]. 2024 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.
24. Novartis Pharma. Fachinformation Kymriah $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: September 2025 [online]. 09.2025 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022124>.
25. 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-drug.de/content/download/18840/file/Aufstellung%20Informationen NUB DRG 2026.pdf](https://www.g-drug.de/content/download/18840/file/Aufstellung%20Informationen%20NUB%20DRG%202026.pdf).
26. 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-drug.de/content/download/17862/file/Fallpauschalenkatalog_2026_2025-11-19a.pdf.