

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph⁻), Cluster-of-Differentiation-19-positiver (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
Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ^{b, c}	Eine individualisierte Therapie^{d, e} unter Auswahl von: ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin, ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Methotrexat, Pegaspargase, Prednison, Thioguanin und Vincristin, ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Thioguanin und Vincristin, ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin und Vincristin, ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin, ▪ Cytarabin in Kombination mit Methotrexat und Pegaspargase, ▪ Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin, ▪ Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison und Vincristin, ▪ Prednison in Kombination mit Vincristin
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommen. Es wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird. c. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird eine intensive Konsolidierungstherapie empfohlen. Diese umfasst 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 Alters, der Komorbiditäten, der Organfunktion und des Allgemeinzustands getroffen. e. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. 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.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ	

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt für das vorliegende Anwendungsgebiet eine eigene Vergleichstherapie: Blinatumomab oder Chemotherapie (unter Auswahl von Kortikosteroiden wie Dexamethason oder Prednison, alkylierenden Agentien, Antimetaboliten, Vinka-Alkaloiden und deren Analoga, Topoisomerase-Inhibitoren, Anthrazyklinen sowie anderen Zytostatika). Der pU benennt damit statt einer individualisierten Therapie eine Auswahl aus Blinatumomab oder Chemotherapie, ohne sich dabei auf ein spezifisches Therapieprotokoll zu berufen. Er

argumentiert auf Basis nationaler und internationaler Leitlinien, dass sich die klinische Praxis primär an der Kombination von Blinatumomab mit heterogenen Behandlungsprotokollen orientiere, während die vom G-BA herangezogenen Chemotherapie-Kombinationsregime keine leitlinienpräferierten Optionen darstellten und so die gängige Versorgungspraxis nicht widerspiegeln. Für die Therapie gebe es zahlreiche unterschiedliche Therapieprotokolle, die sich in Details zu Dosierungen, Anwendungsintervallen und Wirkstoffauswahl unterscheiden, wobei keines der Therapieprotokolle als überlegen oder als internationaler Standard angesehen werden könne. Der Ausschluss von Off-Label-Komponenten führe zusätzlich dazu, dass die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht geeignet sei, die tatsächliche Versorgungssituation valide abzubilden.

Der G-BA hat eine individualisierte Therapie unter Auswahl verschiedener Chemotherapie-Kombinationsregime als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die benannten Chemotherapie-Kombinationen sind dabei auf die in den Leitlinien der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und American Society of Hematology (ASH) aufgeführten Therapieregime in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierung zurückzuführen. Die vom G-BA aufgeführten Therapieoptionen enthalten jeweils eine reine Auflistung an Wirkstoffkomponenten über die verschiedenen Konsolidierungszyklen hinweg, unabhängig von der Zusammensetzung dieser Komponenten in den jeweiligen Zyklen und unabhängig von der Anzahl der Konsolidierungszyklen im jeweiligen Therapieprotokoll. Chemotherapieregime, die in Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassene Wirkstoffe enthalten, wurden nicht als Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Gemäß G-BA soll die individualisierte Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Alters, der Komorbiditäten, der Organfunktion und des Allgemeinzustands getroffen werden.

Der Abweichung des pU wird nicht gefolgt. Blinatumomab kommt nicht als Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage, da die zweckmäßige Vergleichstherapie den Therapiestandard ohne das zu bewertende Arzneimittel abbilden soll. Des Weiteren benennt der pU nur übergreifend Wirkstoffklassen im Rahmen der Konsolidierungs-Chemotherapie ohne sich auf im Anwendungsgebiet etablierte und konkrete Therapieprotokolle zu beziehen. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber 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.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt mit der Studie E1910 eine offene RCT zum Vergleich einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 30 und ≤ 70 Jahre mit neu diagnostizierter Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen einer Konsolidierungstherapie vor. Die Studie gliedert sich in 4 Phasen: Induktion, Intensivierung, Konsolidierung und Erhaltung.

Im Rahmen der Induktionstherapie erhielten alle Patientinnen und Patienten 2 Zyklen Chemotherapie (Phase 1). Patientinnen und Patienten, die nach Ende der Induktionstherapie keine komplette Remission (CR) bzw. keine komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) erreichten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei Erreichen einer CR bzw. CRi gingen Patientinnen und Patienten in die Intensivierungsphase (1 Zyklus Chemotherapie; Phase 2) über.

Nach der Intensivierungsphase begann mit der Konsolidierung (Phase 3) die randomisierte Studienphase. Dafür mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status von 0 bis 2 aufweisen. Vor der Randomisierung erfolgte außerdem die Bestimmung des MRD-Status. Die Einteilung in MRD-positiv bzw. MRD-negativ erfolgte anhand des Grenzwerts 0,01 % bzw. 10^{-4} (MRD-positiv definiert als MRD-Status $\geq 0,01$ % bzw. $\geq 10^{-4}$). Mit dem Protokoll-Amendment 14 vom 23.05.2018 wurden Patientinnen und Patienten, die nach der Intensivierung MRD-positiv waren, für die Konsolidierungstherapie ohne Randomisierung dem Interventionsarm zugeteilt. Dies betraf 18 MRD-positive Patientinnen und Patienten von insgesamt 62 eingeschlossenen MRD-positiven Patientinnen und Patienten. Dieses Vorgehen führt zu einer Ungleichverteilung MRD-positiver Patientinnen und Patienten zwischen Interventions- und Kontrollarm (n = 40 [26,3 %] im Interventionsarm; n = 22 [16,4 %] im Kontrollarm). Aus dieser Ungleichverteilung ergeben sich Unsicherheiten bezüglich der Strukturgleichheit der Behandlungsarme.

Insgesamt wurden 152 vs. 134 Patientinnen und Patienten für die Konsolidierungsphase den Studienarmen zugeteilt.

Im Rahmen der Konsolidierungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm: 2 Zyklen Blinatumomab, 3 Zyklen Chemotherapie, 1 Zyklus Blinatumomab, 1 Zyklus Chemotherapie und 1 Zyklus Blinatumomab. Die Behandlung mit Blinatumomab erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation. Im Vergleichsarm erfolgte in der Konsolidierungsphase eine Behandlung mit 4 Zyklen Chemotherapie. Im Anschluss an die Konsolidierungsphase erhielten alle Patientinnen und Patienten aus Interventions- und Vergleichsarm für bis zu 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierung eine Erhaltungstherapie (Phase 4) bestehend aus 6-Mercaptopurin, Vincristin, Methotrexat, Prednison.

Eine alloHSZT war in beiden Studienarmen möglich, wenn ein geeigneter Spender / eine geeignete Spenderin verfügbar war. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm konnten nach dem 1. Zyklus Blinatumomab zu einer alloHSZT übergehen. Im Vergleichsarm konnten Patientinnen und Patienten direkt nach der Intensivierung eine alloHSZT erhalten. Ob eine alloHSZT für die Patientinnen und Patienten geeignet war, wurde durch die Prüffärztin / den Prüfarzt beurteilt. Nach welchen Kriterien dies erfolgte, ist unklar. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten der Studie E1910 eine hinreichende Möglichkeit zur alloHSZT im Rahmen der Konsolidierungsphase bestand.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitte

Der pU legt in Modul 4 F Ergebnisse zum präspezifizierten Datenschnitt vom 23.06.2023 vor, den er als Interimsdatenschnitt 4 bezeichnet. Entsprechend dem Studienprotokoll waren jährliche Interimsanalysen geplant. Gemäß Angaben in Modul 4 F sollten diese so lange fortgeführt werden bis entweder die Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch erfüllt oder die antizipierten Ereignisse eingetreten waren. Auch ist dort beschrieben, dass auf die Interimsanalysen bei nur geringem Informationsgewinn verzichtet werden konnte. Es ist unklar, ob nach dem vorgelegten Datenschnitt vom 23.06.2023 noch weitere Datenschnitte erfolgten. Maßgeblich für die Nutzenbewertung ist der letzte a priori geplante oder von Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitt.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Vergleichstherapie der Studie E1910 bildet nicht zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ab

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Therapie unter Auswahl von verschiedenen Chemotherapie-Kombinationen festgelegt. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Alters, der Komorbiditäten, der Organfunktion und des Allgemeinzustands ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Dabei ist die Auswahl und gegebenenfalls Einschränkung der Behandlungsoptionen zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

Mit der Studie E1910 legt der pU eine Single-Komparator-Studie vor, in der die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Chemotherapieregime bestehend aus 4 Zyklen mit teils

unterschiedlicher Wirkstoffzusammensetzung erhielten. Demnach stand keine Wahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen zur Verfügung, eine individualisierte Therapieauswahl gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA war somit grundsätzlich nicht möglich. Darüber hinaus entspricht das im Vergleichsarm der Studie E1910 eingesetzte Chemotherapieprotokoll auch keiner der vom G-BA festgelegten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vergleichstherapie der Studie E1910 bildet auch nicht die Therapieempfehlungen der deutschen GMALL-Gruppe ab

Unabhängig davon, dass das im Vergleichsarm der Studie E1910 eingesetzte Chemotherapieprotokoll keiner der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht, deckt es sich ebenfalls nicht mit weiteren in Deutschland etablierten Therapieregimen. So sind gemäß Deutscher Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) die Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie für Erwachsene mit ALL in Deutschland über die German-Multicenter-Study-Group-for-Adult-ALL(GMALL)-Studiengruppe erhältlich. Die GMALL-Therapieempfehlungen enthalten separate Therapieprotokolle für Patientinnen und Patienten bis 55 Jahre sowie für Patientinnen und Patienten über 55 Jahre. In den jeweiligen Therapieprotokollen werden die eingesetzten Chemotherapiewirkstoffe sowie deren Applikation und Dosierung je Behandlungsphase bzw. Zyklus (z. B. Konsolidierungszyklus VI) benannt. Es werden in Abhängigkeit vom Alter bis zu 6 aufeinanderfolgende Konsolidierungszyklen spezifiziert.

In der Studie E1910 hingegen besteht die Chemotherapie im Vergleichsarm unabhängig vom Alter aus nur 4 Zyklen und erscheint daher weniger intensiv. Zudem gibt es Abweichungen in den eingesetzten Wirkstoffen und Dosierungen in den einzelnen Konsolidierungszyklen zwischen der Studie E1910 und den GMALL-Therapieprotokollen. Die GMALL-Therapieprotokolle enthalten auch Wirkstoffe mit Zulassungsüberschreitung im vorliegenden Anwendungsgebiet (z. B. Etoposid, Rituximab bei CD20⁺ Patientinnen und Patienten). Das in der Studie E1910 eingesetzte Chemotherapieprotokoll entspricht ebenfalls nicht dem in Deutschland etablierten GMALL-Protokoll.

Fazit

Zusammenfassend ermöglicht die vorgelegte Studie E1910 weder einen Vergleich gegenüber einer individualisierten Therapie, da keine Auswahlmöglichkeit bestand, noch entspricht das im Vergleichsarm eingesetzte Chemotherapieprotokoll einer der vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus stimmt es auch nicht mit dem in Deutschland etablierten GMALL-Protokoll überein. Die Studie E1910 wird daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie herangezogen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ^{b, c}	Eine individualisierte Therapie^{d, e} unter Auswahl von: ▪ Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin, ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Methotrexat, Pegaspargase, Prednison, Thioguanin und Vincristin, ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Thioguanin und Vincristin, ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin und Vincristin, ▪ Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin, ▪ Cytarabin in Kombination mit Methotrexat und Pegaspargase, ▪ Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin, ▪ Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison und Vincristin, ▪ Prednison in Kombination mit Vincristin	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommen. Es wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird. c. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird eine intensive Konsolidierungstherapie empfohlen. Diese umfasst 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 Alters, der Komorbiditäten, der Organfunktion und des Allgemeinzustands getroffen. e. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. 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.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2025 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.