

Blinatumomab

(B-ALL, neu diagnostiziert, Konsolidierungstherapie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-61

Version: 1.0

Stand: 28.08.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2329

DOI: 10.60584/A26-61

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Blinatumomab (B-ALL, neu diagnostiziert, Konsolidierungstherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.05.2026

Interne Projektnummer

A26-61

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-61>

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, neu diagnostiziert, Konsolidierungstherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-61>.

Schlagwörter

Blinatumomab, Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie, Nutzenbewertung, NCT02003222

Keywords

Blinatumomab, Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Benefit Assessment, NCT02003222

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabell Schellartz
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Katharina Frangen
- Katrin Nink
- Veronika Schneck
- Dorothea Sow
- Barbara Spix
- Corinna ten Thoren

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
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
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 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, Cluster of Differentiation 19-positiver B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer 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 29.05.2026 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 F, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 F, 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.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

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.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.18
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.24
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.25
I 6 Literatur	I.27
I Anhang A Suchstrategien.....	I.29
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie E1910.....	I.30
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.35

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Blinatumomab.....	I.7
Tabelle 3: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Blinatumomab.....	I.16
Tabelle 5: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.25
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie	I.30
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie	I.32

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie E1910	I.19

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ASH	American Society of Hematology
CD19 ⁺	Cluster-of-Differentiation-19-positiv
CD20 ⁺	Cluster-of-Differentiation-20-positiv
CR	Komplette Remission
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult ALL
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRD	Minimale Resterkrankung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom-negativ
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Standard of Care

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 [2-6], 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) [5] und American Society of Hematology (ASH) [6] 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.

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 relevante Studie identifiziert. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Studie E1910 identifiziert, für die er selbst nicht Sponsor ist.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt mit der Studie E1910 [7-9] 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 (siehe I Anhang B).

Abbildung 1 beschreibt das Studiendesign und das Behandlungsschema der Studie E1910. Angaben zu Studien- und Interventionscharakteristika finden sich in I Anhang B. Die Studie gliedert sich in 4 Phasen: Induktion, Intensivierung, Konsolidierung und Erhaltung.

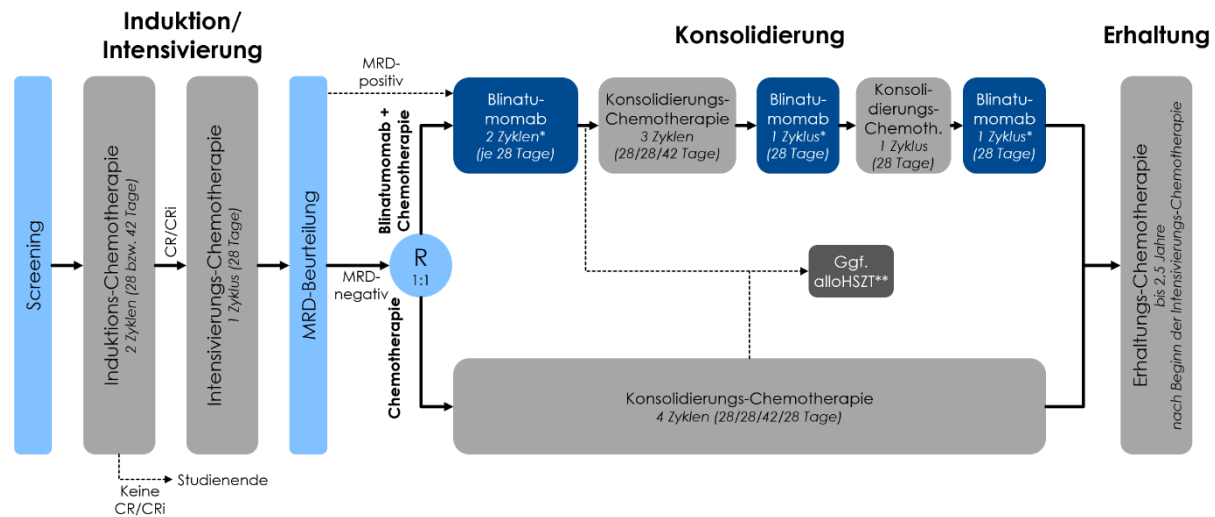


Abbildung 1: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie E1910

Im Rahmen der Induktionstherapie erhielten alle Patientinnen und Patienten 2 Zyklen Chemotherapie (Phase 1, siehe I Anhang B). Der pU verweist für die Induktionstherapie auf das UKALL12/ECOG2993-Protokoll. Im Abgleich mit der Literatur zum UKALL12/ECOG2993-Protokoll zeigen sich jedoch Unterschiede in den Wirkstoffen und verabreichten Dosierungen [10,11]. 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 (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Kriterien:

- Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
- minimale Resterkrankung (MRD)-Status nach Intensivierungs-Chemotherapie (positiv vs. negativ; bis zum Protokoll-Amendment 14 vom 23.05.2018)
- CD20-Status (positiv vs. negativ; ab Protokoll-Amendment 9 vom 13.03.2017)
- Rituximab-Gabe (ja vs. nein; ab Protokoll-Amendment 9 vom 13.03.2017)
- Absicht, eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) zu erhalten (geplant vs. nicht geplant)

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. $\geq 10^{-4}$). Vor Amendment 14 des Studienprotokolls (23.05.2018) wurden sowohl MRD-positive als auch MRD-negative Patientinnen und Patienten nach der Intensivierungsphase in den Interventions- bzw. Kontrollarm (Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie vs. alleinige Chemotherapie) zufällig zugeteilt. Im März 2018 wurde Blinatumomab für MRD-positive Patientinnen und Patienten (definiert als MRD-Status $\geq 0,01\%$ bzw. $\geq 10^{-4}$) durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. 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 (siehe Tabelle 7 in I Anhang B). Die Behandlung mit Blinatumomab erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [12]. 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, vom pU ohne konkrete Quellenangabe als POMP-Regime beschrieben.

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.

Der pU beschreibt, dass er nicht selbst Sponsor der Studie E1910 ist, sondern es sich um eine Studie des US-amerikanischen National Cancer Institute (NCI) handelt.

Datenschnitte

Der pU legt in Modul 4 F Ergebnisse zum präspezifizierten Datenschnitt vom 23.06.2023 vor, den er als Interimsdatenschnitt 4 bezeichnet. Im Studienbericht wird dieser Datenschnitt abweichend als primäre Analyse bezeichnet. Dies weicht von den Angaben im statistischen Analysenplan ab. Dort wird ein früherer Datenschnitt aus Juli 2022 (Interimsdatenschnitt 3), zu dem die geplante Wirksamkeitsgrenze für den Endpunkt Gesamtüberleben überschritten wurde, als primäre Analyse beschrieben.

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 (umfasst die Wirkstoffe Cytarabin,

Etoposid, Methotrexat, Pegaspargase, Rituximab bei CD20⁺ Patientinnen und Patienten, Daunorubicin, Vincristin, Dexamethason, Cyclophosphamid und 6-Mercaptopurin, zur Dosierung und Zusammensetzung je Zyklus siehe I Anhang B). 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. Diese basieren auf in Studien etablierten Therapieprotokollen (z. B. HyperCVAD: Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin) wie sie beispielsweise in der NCCN- und ASH-Leitlinie für die Therapie von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgeführt werden. Gemäß den Angaben im Studienprotokoll ist das in der Studie E1910 eingesetzte Chemotherapieregime hingegen aus den unterschiedlichen Behandlungsprotokollen UKALLXII/E2993 und CALGB 10403 sowie anderen pädiatrischen Behandlungsregimen abgeleitet. Das in der Studie E1910 eingesetzte Chemotherapieprotokoll wird in der Leitlinie der NCCN zwar ebenfalls gelistet, allerdings nur alternierend mit Blinatumomab.

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) [2] die Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie für Erwachsene mit ALL in Deutschland über die German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL)-Studiengruppe [13,14] erhältlich. Bei Verfügbarkeit wird von der DGHO auch ein Studieneinschluss empfohlen. 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.

Studie Golden Gate

Der pU listet in Modul 4 F die noch laufende Studie Golden Gate auf, bei der er Sponsor ist [15-17]. Die Studie Golden Gate ist eine offene RCT mit verschiedenen Studienphasen (Safety Run-in-Phase, Phase 3). Für den Phase 3-Teil der Studie wurden Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁻ B-Zell-Vorläufer-ALL im Verhältnis 1:1 auf die Arme Blinatumomab im Wechsel bzw. in Kombination mit niedrig dosierter Chemotherapie (Interventionsarm) und einer Standard-of-Care(SOC)-Chemotherapie (bestehend aus entweder dem GMALL- oder HyperCVAD-Therapieprotokoll; Vergleichsarm) randomisiert. Die Studie untersucht den Vergleich der Therapien ab der Induktionsphase und umfasst somit die Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Die Wahl des Therapieprotokolls im Falle einer Randomisierung zum Vergleichsarm wurde anhand institutioneller Standards und abhängig von Alter und Organfunktion vor der Randomisierung getroffen. Hervorzuheben ist, dass mit den Therapieprotokollen GMALL und HyperCVAD eine Auswahl aus zwei etablierten Protokollen im Vergleichsarm bestand (Multikomparator-Studie).

In Modul 4 F schließt der pU die Studie Golden Gate für die vorliegende Nutzenbewertung aus und begründet dies damit, dass noch keine Daten vorliegen. Das vorliegend zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst Blinatumomab als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁻, CD19⁺ B Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Die Studie Golden Gate hingegen untersucht den Einsatz von Blinatumomab schon ab der Induktionsphase und somit vor Beginn der Konsolidierung. Darüber hinaus wurde Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt. Da die Studie somit außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets liegt, ist diese nicht für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Blinatumomab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁻, CD19⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Blinatumomab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁻, CD19+ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ableitet.

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.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2026 [Zugriff: 13.03.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.
3. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood 2024; 143(19): 1903-1930. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023568>.
4. 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>.
5. 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.
6. DuVall AS, McNeer J, Cheung MC et al. ASH 2026 Guidelines for Frontline Management of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. Blood Advances 2026. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006469>.
7. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med 2024; 391(4): 320-333. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312948>.
8. Amgen. Studienbericht Studie E1910: A Phase 3 Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Primary Analysis. 18.10.2023. Data on file [unveröffentlicht]. 2023.
9. National Cancer Institute. Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. 2026 [Zugriff: 25.06.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02003222>.

10. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111(4): 1827-1833. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116582>.
11. Rowe JM, Buck G, Burnett AK et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106(12): 3760-3767. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1623>.
12. Amgen Europe. Fachinformation BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (Blinatumomab) [online]. 11.2025 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf>.
13. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J. Akute Leukämien - Zusatzmaterial. In: Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J (Ed). *Das Blaue Buch: Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie*. Berlin: Springer; 2023. S. 41-130.
14. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J. *Das Blaue Buch. Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie*. 8. Auflage. ISBN 978-3-662-67748-3. 2023.
15. Amgen. Study Comparing Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. 2026 [Zugriff: 25.06.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04994717>.
16. Amgen. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) [online]. [Zugriff: 25.06.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004498-29.
17. Amgen. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) [online]. 2026 [Zugriff: 25.06.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503640-14-00>.

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: Adult (18-64), Older adult (65+)/ 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: Adult, Elderly

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: 18-64 years, 65+ years

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie E1910

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
E1910	RCT, offen, parallel ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 30 und ≤ 70 Jahren) mit neu diagnostizierter Ph⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL^c - bestätigte komplette Remission (CR oder CRi) nach der Induktionstherapie^{d, e} - ECOG-PS von 0–2 zum Zeitpunkt der Randomisierung	<u>Konsolidierung</u>^e: Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie (N = 152)^f Chemotherapie (N = 134)^f	Screening: k. A. Behandlung: <u>Induktion</u>: 2 Zyklen (28 und 42 Tage) <u>Intensivierung</u>: 1 Zyklus (28 Tage) <u>Konsolidierung</u>^f: - Interventionsarm: 8 Zyklen (Blinatumomab 4 x 42 Tage und Chemotherapie 3 x 28 und 1 x 42 Tage); - Komparatorarm: 4 Zyklen (3 x 28 und 1 x 42 Tage) <u>Erhaltung</u>^f: bis 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierungsphase Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis 10 Jahre nach Behandlungsbeginn	77 Zentren in Israel, Kanada, USA 05/2014—laufend Datenschnitte: 1. k. A.^g 2. k. A.^h 3. 07.2022ⁱ 4. 23.06.2023^j	primär: Gesamtüberleben sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. 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. b. Die Studienbehandlung gliedert sich in 4 Phasen: Phase 1) Induktion (alle Patientinnen und Patienten); Phase 2) Intensivierung (nur Patientinnen und Patienten mit CR/CRI nach der Induktion); Phase 3) Konsolidierung (Patientinnen und Patienten in Remission mit bestätigter CR/CRI wurden für die Konsolidierungstherapie in die Studienarme Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie [Interventionsarm] oder Chemotherapie allein [Kontrollarm] randomisiert, vor Amendment 14 des Studienprotokolls [23.05.2018] sowohl MRD-positive als auch MRD-negative Patientinnen und Patienten. Mit der Zulassung von Blinatumomab für MRD-positive Patientinnen und Patienten [definiert als MRD-Status $\geq 0,01\%$ bzw. $\geq 10^{-4}$] durch die FDA wurde das Studienprotokoll mit Amendment 14 [23.05.2018] geändert und MRD-positive Patientinnen und Patienten wurden ohne Randomisierung direkt dem Studienarm Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie zugeteilt; Phase 4) Erhaltungstherapie (nach Abschluss der Konsolidierung in beiden Armen). Die in Modul 4 F vorgelegten Ergebnisse beziehen sich auf die Konsolidierungsphase, sodass sich die Angaben in dieser und den nachfolgenden Tabellen nur auf diese Phase (Phase 3) beziehen. c. Diagnostiziert mittels Immunphänotypisierung (Knochenmark oder Blut); Patientinnen und Patienten mit myeloischer Antigen-Expression konnten an der Studie teilnehmen, vorausgesetzt, der Immunphänotyp war eindeutig lymphatischer Natur. d. Patientinnen und Patienten, welche nach der Induktionsphase kein CR/CRI erreichten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. e. Im Rahmen der Induktion wurden N = 488 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. In die Intensivierungsphase gingen N = 333 Patientinnen und Patienten über und in die Erhaltungstherapie N = 151 Patientinnen und Patienten. f. Anstelle der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen zu einer alloHSZT übergehen, wenn diese für sie geeignet war und eine geeignete Spenderin bzw. ein geeigneter Spender 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. g. Interimsdatenschnitt 1: gemäß Angaben des pU in Modul 4 F nach Auftreten von mindestens 24 Todesfällen bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten. Anschließend jährliche Interimsanalysen bis die Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch erfüllt waren oder die antizipierten Ereignisse eingetreten waren. h. Interimsdatenschnitt 2 i. Interimsdatenschnitt 3: im statistischen Analyseplan beschrieben als primärer Datenschnitt aufgrund der Überschreitung der vordefinierten Wirksamkeitsgrenze für das Gesamtüberleben j. Interimsdatenschnitt 4: im Studienbericht bezeichnet als primärer Datenschnitt (siehe Kapitel I 3). ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; CRI: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FDA: U.S. Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
E1910	Induktionstherapie <u>Induktionszyklus 1 (28 Tage):</u> ▪ Cytarabin 70 mg i. t. an Tag 1 ▪ Daunorubicin 25 mg/m² i. v. an Tag 1, 8, 15 und 22 ▪ Vincristin 1,4 mg/m² (≤ 2 mg pro Dosis) i. v. an Tag 1, 8, 15 und 22 ▪ Dexamethason 10 mg/m² (≤ 20 mg pro Dosis) oral an Tag 1 bis 7 (für Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) und Tag 15 bis 21 ▪ Methotrexat 12,5 mg i. t. an Tag 14 (+/- 1 Tag) ▪ Pegaspargase 2000 IE/m² (≤ 1 Ampulle oder 3750 IE) i. v. oder i. m. an Tag 18 (nicht für Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) und ▪ Rituximab (optional bei CD20⁺; 375 mg/m² i. v. Tag 8 und 15) <u>Induktionszyklus 2 (42 Tage):</u> ▪ Cyclophosphamid 1000 mg/m² (800 mg/m² für Patientinnen und Patienten > 60 Jahre) i. v. an Tag 1 und 29 ▪ Cytarabin 75 mg/m² i. v. oder s. c. an Tag 1 bis 4, Tag 8 bis 11, Tag 29 bis 32 und Tag 36 bis 39 ▪ 6-Mercaptopurin 60 mg/m² oral an Tag 1 bis 14 und Tag 29 bis 42 ▪ Pegaspargase 2000 IE/m² (≤ 1 Ampulle oder 3.750 IE) i. v. oder i. m. an Tag 15 (nicht für Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) ▪ Methotrexat 12,5 mg i. t. an Tag 1, 8, 15 und 22 (+/- 1 Tag) und ▪ Rituximab (optional bei CD20⁺; 375 mg/m² i. v. an Tag 8 und 15) Intensivierungstherapie ▪ Hochdosis-Methotrexat 3 g/m² KOF i. v. an Tag 1 und 8 ▪ Pegaspargase 2000 IE (1000 IE/m² für Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre; ≤ 1 Ampulle oder 3750 IE) i. v. oder i. m. an Tag 9 zur ZNS-Prophylaxe ▪ Leucovorin 10 mg/m² KOF i. v. alle 6 Stunden 4 Dosen (22 bis 24 Stunden nach Methotrexat); anschließend 10 mg/m² KOF oral alle 6 Stunden für 72 Stunden	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Konsolidierungstherapie^a <u>Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie:</u> 2 Zyklen Blinatumomab 3 Zyklen Chemotherapie (Zyklen 1–3) 1 Zyklus Blinatumomab 1 Zyklus Chemotherapie (Zyklus 4) 1 Zyklus Blinatumomab <u>Blinatumomab (jeweils 42 Tage-Zyklus)</u> Blinatumomab 28 µg/Tag i. v. als Dauerinfusion an Tag 1 bis 28, gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Intervall	4 Zyklen Chemotherapie^a: <u>Chemotherapie-Zyklus 1 (28 Tage)</u> - Cytarabin 75 mg/m² KOF/Tag i. v. / s. c. an Tag 1 bis 5 - Etoposid 100 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 bis 5 - Methotrexat 12,5 mg i. t. an Tag 1 - Pegaspargase^b 2000 IE/m² KOF (≤ 1 Ampulle oder 3750 IE) i. v. / i. m. an Tag 5 - Rituximab^c 375 mg/m² KOF i. v. an Tag 5 <u>Chemotherapie-Zyklus 2 (28 Tage)</u> wie Chemotherapie-Zyklus 1 ohne Gabe von Pegaspargase
	<u>Chemotherapie-Zyklen</u> siehe Angaben im Vergleichsarm	<u>Chemotherapie-Zyklus 3 (42 Tage)</u> - Daunorubicin 25 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 8, 15 und 22 - Vincristin 1,4 mg/m² KOF (≤ 2 mg) i. v. an Tag 1, 8, 15 und 22 - Dexamethason 10 mg/m² KOF (≤ 20 mg) oral an Tag 1 bis 7^d und Tag 15 bis 21 - Methotrexat 12,5 mg i. t. an Tag 2 - Cyclophosphamid 650 mg/m² KOF i. v. an Tag 29 - Cytarabin 75 mg/m² KOF i. v. / s. c. an Tag 30 bis 33 und Tag 37 bis 40 6-Mercaptopurin 60 mg/m² KOF oral an Tag 29 bis 42 - Rituximab^c 375 mg/m² KOF i. v. an Tag 8 <u>Chemotherapie-Zyklus 4 (28 Tage)</u> - wie Chemotherapie-Zyklus 1 ohne Gabe von Pegaspargase
	Erhaltungstherapie^a - bis maximal 2,5 Jahre nach Start der Intensivierungstherapie - Vincristin 1,4 mg/m² KOF (≤ 2 mg) i. v. an Tag 1, alle 3 Monate mit Prednison - Prednison 60 mg/m² KOF oral an Tag 1 bis 5, alle 3 Monate - Methotrexat 20 mg/m² KOF oral / i. v., 1-mal wöchentlich 6-Mercaptopurin 75 mg/m²/Tag KOF oral, kontinuierlich - Methotrexat 12,5 mg i. t. Tag 1, alle 3 Monate - kraniale Bestrahlung in Zyklus 1 (nur Patientinnen und Patienten mit ZNS-Leukämie zum Zeitpunkt der Diagnose, die eine CR erreichten): Gesamtdosis von 1800 cGy in 10 täglichen Fraktionen zu je 180 cGy	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie vs. Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Dosisanpassung <u>Blinatumomab</u> ▪ Dosisunterbrechung bei Auftreten von UE und anderen Gründen bis zu 28 Tage^e ▪ Dosisreduktion auf 9 µg/Tag bei Auftreten von UE möglich <u>Chemotherapie</u> ▪ Dosismodifikationen aufgrund von Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen möglich Begleitbehandlung <u>erforderliche</u> ▪ Dexamethason 20 mg i. v. 1 Stunde vor jedem Blinatumomab-Zyklus. ▪ angemessene Flüssigkeitszufuhr gemäß den institutionellen Richtlinien ▪ bei CD20⁺ Patientinnen und Patienten mit Hepatitis B, prophylaktische Behandlung mit Lamivudin, Entecavir oder Tenovir bei geplanter Behandlung mit Rituximab <u>erlaubte</u> ▪ Antipyretika (Paracetamol, Dexamethason, Pethidin / Meperidin), Antiemetika, Diuretika (z. B. Furosemid) ▪ supportive Behandlung mit Blutprodukten und -faktoren, Vitamin-K und / oder Albumin gemäß institutionellem Standard ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren: G-CSF, GM-CSF während Induktion, Konsolidierungs- und Erhaltungsphase^f <u>nicht erlaubte</u> ▪ Behandlung einer weiteren aktiven Krebserkrankung	
	a. Anstelle der Konsolidierungs- und Erhaltungschemotherapie konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen zu einer alloHSZT übergehen, wenn diese für sie geeignet war und eine geeignete Spenderin bzw. ein geeigneter Spender 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. b. 1000 IE/m² KOF bei Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre c. optional bei CD20⁺ d. nur an Tag 1 bis 7 für Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre e. bei Unterbrechung > 28 Tage aufgrund von UE sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden f. Die HGF-Behandlung sollte nicht gemeinsam mit Alkylierungsmitteln, Anthrazyklinen oder Antimetaboliten oder während eines Zyklus mit Blinatumomab durchgeführt werden. alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; CD20⁺: CD20-positiv; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; G-CSF; Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; HGF: hämatopoetische Wachstumsfaktoren; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IE: Internationale Einheit; i. t.: intrathekal; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem	

I Anhang C 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) behandlungsfreies 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 F, 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 F, Abschnitt 3.3)	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.11
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.5 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Literatur.....	II.17

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.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
CD19 ⁺	Cluster-of-Differentiation-19-positiv
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
MRD	Minimal residual Disease (minimale Resterkrankung)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom-negativ
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, 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] erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph⁻), Cluster-of-Differentiation-19-positiver (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. Dies erfordere unter anderem therapeutische Strategien mit einem Wirkmechanismus, der sich von den etablierten zytotoxischen und / oder zytostatischen Ansätzen unterscheide, um Rezidive durch Resistenzen vorzubeugen.

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 stellt eine Herleitung auf Basis von Literaturangaben dar, Ansatz B basiert auf einer Registerauswertung. 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	Herleitung mittels Literaturangaben		
1	inzidente, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland ^a	-	529–606
2	mit B-Vorläufer-ALL	70	370–424
3	mit Ph ⁻ B-Vorläufer-ALL	50–75	185–318
4	mit Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Vorläufer-ALL	95–100	176–318
B	Herleitung mittels Registerauswertung		
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Vorläufer-ALL ^b	-	106–206
A + B	Kombination von Ansatz A und B		
	Spanne aus Ober- und Untergrenze von Ansatz A und B	-	106–318
	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	89,4	95–284

a. niedrigste und höchste jährliche Fallzahl innerhalb des Zeitraums 2017 bis 2021
 b. niedrigste und höchste jährliche Fallzahl innerhalb des Zeitraums 2014 bis 2022
 ALL: akute lymphatische Leukämie; CD19⁺: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ansatz A: Herleitung der Zielpopulation mittels Literaturangaben

Die vom pU vorgelegte literaturgestützte Herleitung umfasst 4 Schritte. Der pU berechnet jeweils die niedrigste und höchste Fallzahl im Rahmen einer Spanne.

Schritt A1: inzidente, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland

Auf Grundlage einer Sonderauswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten [2] weist der pU die Inzidenz pro Jahr der ALL pro Jahr bei Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren gemäß Diagnosecode C91.0- (ALL) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision in Deutschland für die Jahre 2017 bis 2021 aus. Aus den minimalen und maximalen jährlichen Fallzahlen zur Inzidenz innerhalb des genannten Zeitintervalls ergibt sich eine Anzahl von 529 bis 606 inzidenten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland.

Schritt A2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL

Der pU weist darauf hin, dass gemäß den Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3] mit Stand von April 2026 insgesamt 70 % aller ALL-Erkrankungen bei Erwachsenen dem B-Zell-Vorläufer-Subtyp zuzuordnen sind. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ermittelt der eine Spanne von 370 bis 424 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer B-Vorläufer-ALL.

Schritt A3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁻ B-Vorläufer-ALL

Für die Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit einer Ph⁻ Erkrankung innerhalb der Patientengruppe mit B-Vorläufer-ALL zieht der pU die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [4] sowie erneut die des NCCN [3] heran. Diesen entnimmt er für Erwachsene Anteilswerte von 50 % bzw. 25 % der Patientinnen und Patienten mit einer Philadelphia-Chromosom-positiven Erkrankung und gibt im Umkehrschluss eine Spanne von 50 % bis 75 % der Patientinnen und Patienten mit Ph⁻ Erkrankung an. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ermittelt der pU eine Spanne von 185 bis 318 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph⁻ B-Vorläufer-ALL.

Schritt A4: erwachsene 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 [5], 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 zweite Publikation stellt eine Fallanalyse von Raponi et al. [6] 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 176 bis 318 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL.

Ansatz B: Herleitung der Zielpopulation mittels Registerauswertung

Die oben dargestellte Herleitung ergänzt der pU um eine Registerauswertung.

Die Registerauswertung basiert auf Daten des German-Multicenter-Study-Group-on-Adult-Acute-Lymphoblastic-Leukemia(GMALL)-Registers. An der GMALL-Studiengruppe sind zurzeit 145 Kliniken in Deutschland und 6 Kliniken in Österreich beteiligt [7]. Auf Grundlage einer gesonderten Anfrage bei dem Register gibt der pU die Anzahl der erwachsenen neu-diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Ph⁻ B-Vorläufer-ALL in Vollremission nach Induktion für einen Zeitraum von 2014 bis 2022 an [8]. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen innerhalb des genannten Zeitintervalls ergibt sich eine Anzahl von 106 bis 206 Patientinnen und Patienten, die laut pU der Zielpopulation entsprechen.

Zusammenführung der beiden Ansätze (A + B)

Der pU führt die Ergebnisse der Herleitungen mittels Register- und Literatúrauswertung zusammen und bildet daraus eine Spanne von 106 bis 318 Patientinnen und Patienten.

Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,4 % [9,10] ermittelt der pU eine Anzahl von 95 bis 284 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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 und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze unterschätzt und in der Obergrenze mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend dargestellt.

Zu Schritten A2 und A3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL sowie Ph⁻ B-Vorläufer-ALL

Bei den vom pU herangezogenen Referenzen der DGHO und der NCCN in den Schritten 2 und 3 handelt es sich ausschließlich um Sekundärliteratur [3,4]. Die vom pU entnommenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit versehen, da den Quellen nicht zu entnehmen ist, wie diese Anteilswerte im Einzelnen ermittelt worden sind.

Zudem sind in Ansatz A neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit einer refraktären Erkrankung von der vom pU ermittelten GKV-Zielpopulation umfasst. Diese sind jedoch nicht Teil des Anwendungsgebiets. Ebenfalls sind die gegebenenfalls bis zur Konsolidierungsphase Verstorbenen von der vom pU ermittelten GKV-Zielpopulation erfasst.

Zu Ansatz B: Inzidenzbestimmung mittels Registerauswertung

In der mitgelieferten Quelle zur Registerauswertung ist eine weitere Auswertung ersichtlich, in der inzidente Fälle mit ALL des GMALL-Registers der Jahre 2015 bis 2019 den gemeldeten inzidenten Fällen des Robert Koch-Instituts (RKI) im selben Zeitraum gegenübergestellt werden [8]. Der Anteil der registrierten Fälle im GMALL-Register an den inzidenten Fällen des RKI beträgt ca. 71 %. Dies führt zu einer Unterschätzung der für das Anwendungsgebiet relevanten Patientinnen und Patienten.

Zudem sind die aus den Ergebnissen des GMALL-Registers entnommene Anzahlen nicht nach CD19⁺ und Cluster-of-Differentiation-19-negativer B-Vorläufer-ALL differenziert, sodass davon ausgegangen wird, dass sie beide Formen umfassen. Der Anteil der relevanten CD19⁺ B-Vorläufer-ALL innerhalb der B-Vorläufer-ALL ist jedoch sehr hoch (siehe Schritt A4: 95 % bis 100 %), sodass dies nur zu einem geringfügig überschätzenden Effekt führt.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patientenzahlen höher liegen.

Hinweis

In einem weiteren zeitgleichen Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab besteht die Zielpopulation laut Fachinformation aus Erwachsenen mit Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL in 1. oder 2. kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 % [1]. Davon ist eine Teilpopulation (Fragestellung 1: Erwachsene in 1. kompletter Remission mit MRD von mindestens 0,1 %) ebenfalls von der hier vorliegenden Zielpopulation umfasst.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde bereits in einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab ermittelt. Die damalige Patientenanzahl des pU für diese GKV-Zielpopulation in Höhe von 44 bis 175 wurde unter alleiniger Berücksichtigung der Formulierung des Anwendungsgebiets als unterschätzt bewertet, da sie zusätzlich auf Patientinnen und Patienten ohne MRD eingrenzt war [11]. In dem entsprechenden Beschluss des G-BA wurde eine Anzahl von 160 bis 270 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ausgewiesen [12], inklusive der Patientinnen und Patienten sowohl mit als auch ohne eine MRD [13]. Diese Patientenzahl basiert auf dem damaligen Herleitungsstrang mittels Literaturangaben des pU (Ergebnis: 176 bis 305 Patientinnen und Patienten in Deutschland) [13]. Sie entspricht rechnerisch und methodisch weitgehend der hier vorliegenden Herleitung des Ansatzes A (siehe Schritt 4: 176 bis 318 Patientinnen und Patienten in Deutschland bzw. eigene Berechnung mithilfe eines GKV-Anteils von 89,4 %: 157 bis 284 Patientinnen und Patienten in der GKV).

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

Der pU erwartet unter Berücksichtigung der Daten der gesonderten Auswertung des ZfKD für die Inzidenz der ALL in den Jahren 2017 bis 2021 [2] (siehe Schritt A1) sowie einer stabilen Anzahl der GKV-Versicherten keine wesentlichen Veränderungen der Inzidenz der ALL in den kommenden 5 Jahren.

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	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	95–284	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Untergrenze (Ermittlung auf Basis einer Registerauswertung) unterschätzt und in der Obergrenze (Ermittlung auf Basis von Literaturangaben) mit Unsicherheit behaftet.
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 F, Abschnitt 3.3)

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Blinatumomab benannt:

Eine individualisierte Therapie 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

Der pU macht in Modul 3 F keine Kostenangaben zu den genannten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Kostenangaben des pU zu Blinatumomab, dem E1910-Regime sowie dem GMALL-Regime im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nachfolgend nicht dargestellt und nicht kommentiert, da sie keine Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA darstellen.

Im Folgenden werden lediglich die Angaben des pU zu Blinatumomab als zu bewertendes Arzneimittel dargestellt und kommentiert.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Gemäß Fachinformation können Patientinnen und Patienten eine Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab von bis zu 4 Zyklen erhalten [1]. Ein Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen behandlungsfreien Intervall [1]. Der pU setzt eine Spanne von 1 bis 4 Zyklen an. Dies ist nachvollziehbar.

Der pU gibt für Blinatumomab eine Dosierung von 28 µg/Tag korrekt gemäß Fachinformation an [1]. Diese Dosierung ist gemäß Fachinformation empfohlen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg, das das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen gemäß Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes [14] mit 78,3 kg umfasst.

Der pU ermittelt für 1 bis 4 Zyklen einen Verbrauch von 28 bis 112 Durchstechflaschen mit je 38,5 µg Blinatumomab. Dies ist anhand der Angaben in der Tabelle der Fachinformation zur Anzahl an benötigten Durchstechflaschen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg nachvollziehbar [1].

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Blinatumomab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2026 wieder.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Es fallen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht bei den Jahrestherapiekosten 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	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁺ , CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	69 006,56–276 026,24 ^a	0 ^a	0 ^a	69 006,56–276 026,24 ^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: Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von						
Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁺ , CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	keine Angabe				Der pU macht keine Angaben.
Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Methotrexat, Pegaspargase, Prednison, Thioguanin und Vincristin						

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-therapiekosten in €	Kommentar
Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Thioguanin und Vincristin	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁺ , CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	keine Angabe				Der pU macht keine Angaben.
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						

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-therapiekosten in €	Kommentar
Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁻ , CD19 ⁺ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	keine Angabe				Der pU macht keine Angaben.
Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison und Vincristin						
Prednison in Kombination mit Vincristin						
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 2.5 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass davon auszugehen sei, dass der Großteil der Erkrankten im Anwendungsgebiet 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 des 1. Zyklus und die ersten 2 Tage des 2. Zyklus 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) [online]. 11.2025. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. ALL - Anzahl der Neuerkrankungen von 2017 bis 2021. Data on file. 2024.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 1.2026 [online]. 2026. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2026. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.
5. 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>.
6. 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>.
7. Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt. GMALL; Multizentrische Studiengruppe für die akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen [online]. 2026 [Zugriff: 17.07.2026]. URL: <https://www.uct-frankfurt.de/gmall/>.
8. German Multicenter Study Group for Adult ALL. Therapieergebnisse bei der ALL des Erwachsenen nach MRD-Ansprechen und Darstellung der Häufigkeiten im GMALL-Register. Data on file. 2024.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stichtag 30.09.2025 [online]. 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>.

10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - November 2025 [online]. 2025. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (ALL, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-09>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Blinatumomab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert). 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7404/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1179.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Blinatumomab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert) [online]. 2025 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11839/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1179_TrG.pdf.
14. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.