DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. September 2026

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze

Blinatumomab

(neues Anwendungsgebiet, ALL, CD19+, rezidiviert/refraktär)

Kodierung im Dossier des pU: A

veröffentlicht am 1. September 2026

Vorgangsnummer *2026-06-01-D-1324*

IQWiG Bericht Nr. 2327

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Blinatumomab (Blincyto®)
4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
4. 2. Studien
4. 3. Endpunkte
4. 3. 1. Überlebenszeit
4. 3. 2. Morbidität
4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben
4. 3. 2. 2. Remissionsrate
4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Klinische Bewertung des Nutzens
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses erneute Verfahren zu Blinatumomab (Blincyto®) in der Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) beschäftigt sich mit dem Einsatz bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL (r/r ALL). Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben. Blinatumomab hat den Status eines Medikamentes für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Blinatumomab

Subgruppen	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Ph+	TKI (Dasatinib / Ponatinib) und Polychemotherapie oder Polychemotherapie oder Imatinib	beträchtlich	-	nicht belegt	-
Ph-	Polychemotherapie oder Tisagenlecleucel oder Brexucabtagen Autoleucel	beträchtlich	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT stellt eine Sammlung verschiedener Einzeltherapien dar. Einige der Chemotherapien werden in Deutschland nicht eingesetzt (z. B. Hyper-CVAD), weil sie in den genannten Kombinationen keine nachweisbare Wirksamkeit in der rezidivierten / refraktären Situation haben. Andere wie die CAR-T-Zelltherapie werden erst nach Ausschöpfen aller anderen verfügbaren Immuntherapien wie z. B. Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin eingesetzt.
- Diese erneute Nutzenbewertung basiert weiterhin auf den Daten der Phase-III-Studie TOWER mit 405 Patienten, durchgeführt zwischen 2014 - 2016.
- Blinatumomab führte gegenüber Polychemotherapie zur Steigerung der Rate kompletter Remissionen, sowie zu einer Verlängerung der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen war etwa gleich hoch wie in der Standardchemotherapie, das Muster der Nebenwirkungen war unterschiedlich.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies erhält Blinatumomab den Grad 5 (1 (niedrig) bis 5 - hoch)).
- Der Bericht des IQWiG fokussiert im Vorschlag für einen Zusatznutzen auf den fehlenden Vergleich mit den neueren Therapieoptionen.

Blinatumomab ist eine hoch wirksame Form der Immuntherapie bei Pat. mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL. Blinatumomab ist inzwischen zu einem Standard in der frühen Therapiephasen geworden. Die erneute Wirksamkeit bei rezidivierter/refraktärer Erkrankung ist unklar.

2. Einleitung

Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3/100.00). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Pat. steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000). Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,4:1.0).

Biologisch ist die ALL heterogen. Genetische und immunphänotypische Marker haben prognostische Bedeutung und sind inzwischen auch prädiktiv für eine Subgruppen-spezifische Therapie.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Der Standardtherapieempfehlungen werden in Deutschland durch die Studien und Expertenempfehlungen der GMALL (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) etabliert [1]. Als übergeordnete Referenz wird auf die internationalen Konsensus-Empfehlungen des European Leukemia Net (ELN) verwiesen [2, 3].

3. Stand des Wissens

Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der kompletten Remission (CR) am höchsten. Frühe Rezidive mit einer primären Remissionsdauer unter 18 Monaten sowie refraktäre Rezidive sind prognostisch ungünstig.

Standard in Deutschland ist, durch konsequente Bestimmung von Minimal Residual Disease (MRD) das Ansteigen oder die Persistenz der Leukämielast vor Auftreten eines zytologischen Rezidivs zu identifizieren und eine Behandlung bereits in der MRD-Situation zu beginnen. Hauptziel beim Management von Rezidivpat. ist das Erreichen einer erneuten kompletten Remission (CR2) und die anschließende Stammzelltransplantation, sofern die Pat. individuell dafür geeignet sind. Bei zytologischem Rezidiv stehen folgende Therapien zur Verfügung:

- Blinatumomab (Gegenstand dieser erneuten Nutzenbewertung)
- Inotuzumab Ozogamicin: In der Phase-III-Zulassungsstudie führte die Therapie mit dem gegen CD22 gerichtete Antikörperkonjugat Inotuzumab Ozogamicin gegenüber Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Steigerung der Rate von Pat. ohne minimale Resterkrankung sowie zu einer Verlängerung der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenszeit []
- Tisagenlecleucel bei Pat. ≤25 Jahre: Das Anti-CD19 gerichtete CAR-T-Zell-Produkt Tisagenlecleucel führte bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen ≤25 Jahre in 3 einarmigen Studien zu Raten kompletter Remissionen zwischen 68 und 86%. MRD (Minimal Residual Disease) – Negativität wurde bei 41% - 67% der Pat. erreicht. Nach 48 bzw. 60 Monaten lagen die Langzeitüberlebensraten zwischen 43,8 und 60,6%. Im indirekten Vergleich zu ALL-Registerdaten aus dem deutschsprachigen Raum waren die Überlebensraten bei Pat. in einem Alter bis 25 Jahre unter Tisagenlecleucel signifikant höher als mit anderen Therapieverfahren in dieser Indikation []. Eine Kostenübernahme erfolgt in der Regel nur nach Ausschöpfen aller anderen verfügbaren Immun-Therapien z.B. Inotuzumab Ozogamicin oder Blinatumomab oder im Rezidiv nach Stammzelltransplantation. Daher ist die CAR-T-Zelltherapie in der Regel keine realistische Alternative in der klinischen Praxis, zumal wirksame Substanzen auch als Bridging benötigt werden.
- Brexucabtagen Autoleucel bei Pat. >26 Jahre: In der einarmigen Phase I/II-Zulassungsstudie mit diesem gegen CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Produkt erreichten 53,4% der Pat. eine komplette Remission. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 23,1 Monaten, die Überlebensrate nach 24 Monaten bei 48,2% [8, 9]. In einer Propensitiy-Score-gematchten, historischen Vergleichspopulation (SCHOLAR-3) lag die mediane Überlebenszeit bei 5,5 Monaten []. Zum Einsatz gelten dieselben Enschränkungen wie bei Tisagenlecleucel.
- Obecabtagen Autoleucel bei Pat. ≥18 Jahre: Dieses mit geringerer Affinität (intermediate affinity) gegen C19 gerichtete CAR-T-Zellprodukt wurde von der EMA im Juli 2025 für die EU zugelassen.

Basis war eine Phase I/II Studie, in der 77% eine komplette Remission erreichten []. Das Produkt ist bisher nicht auf dem deutschen Markt eingeführt.

- Chemotherapie: Bei refraktären und Frührezidiven ist der Einsatz von Zytostatika (insbesondere Hochdosis-Cytarabin-basierte Kombinationen) den oben aufgeführten Optionen unterlegen. Bei Spätrezidiven und extramedullären Rezidiven oder bei Versagen / Rezidiv nach Immuntherapie kommen aber Zytotstatika-Therapien insbesondere Induktionstherapien ggf. in Kombination mit weiteren Substanzen als sinnvolle Therapieelemente in Frage.
- Bei Pat. mit r/r Ph+ ALL können die oben aufgeführten Therapieoptionen eingesetzt werden. Ggf. ist auch eine weitere orale Therapie mit einem bisher nicht eingesetzten TKI möglich, z. B. mit Ponatinib, insbesondere bei Nachweis einer T315I-Mutation [1]. Die Zulassung von Blinatumomab setzt aber voraus, dass bereits zwei TKI fehlgeschlagen sind und dass keine alternativen Behandlungen zur Verfügung stehen.

Blinatumomab war das erste, in dieser Indikation zugelassene BITE-Antikörperkonstrukt. Es bindet zum einen an CD19, ein Pan-B-Zell-Antigen, das bei >95% der Patienten mit B-Vorläufer-ALL nachweisbar ist, gleichzeitig an das T-Zell-Antigen CD3.

Daten zu Blinatumomab bei Pat. mit r/r ALL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Blinatumomab bei Pat. mit r/r ALL

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	CR[2]	EFÜ[3]	ÜL[4]
TOWER [4]	**Ph-, Refraktärität oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten, zweites oder drittes Rezidiv**	**Standard-Chemotherapie**	**Blinatumomab**	**405**	**16 vs 34** **p < 0,001**	**0,0 vs 0,0** **0,55** **p < 0,001**	**4,0 vs 7,7[6]** **0,71** **p = 0,012**

[1] N – Anzahl Pat.; [2] CR – Rate kompletter Remissionen innerhalb von 2 Behandlungszyklen; [3] EFÜ - Ereignisfreies Überleben in Monaten; [4] ÜL – Gesamtüberleben in Monaten; [5] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; [6] **Hazard Ratio für neue Therapie**;

Im Dezember 2014 erhielt Blinatumomab die beschleunigte Zulassung (accelerated approval) der FDA, im Oktober 2015 die Zulassung der EMA für die Therapie erwachsener Pat. mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL.

4. Dossier und Bewertung von Blinatumomab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte ZVT stellt eine Sammlung verschiedener Einzeltherapien dar. Einige dieser Therapien werden in Deutschland nicht eingesetzt (z. B. Hyper-CVAD). Die genannten Kombinationen haben keine nachweisbare Wirksamkeit in der rezidivierten / refraktären Situation und werden aus diesem Grund auch kaum eingesetzt. Dies gilt umso mehr als die Behandlung mit Blinatumomab erst nach Versagen zweier TKI und bei Fehlen von Behandlungsalternativen in Frage kommt.

Der Einsatz von Imatinib als Monotherapie nach Vortherapie mit mindestens 2 TKIs wird von Fachgesellschaften nicht empfohlen und sollte als ZVT nicht aufgeführt werden.

Insgesamt gibt es in dieser Situation keine zu empfehlenden Vergleichstherapien.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung nach Fristablauf sind in dieser erneuten Nutzenbewertung die Daten der multizentrischen Phase-III-Studie TOWER. Diese Studie wurde von 2014 – 2016 unter wesentlicher deutscher Beteiligung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Blinatumomab-Arms. Primärer Endpunkt dieser Studie war das Gesamtüberleben. Das mediane Alter der Pat. lag bei 37 Jahren. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

Finaler Datenschnitt war der 14.3. 2017.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Erkrankungssituation und war primärer Endpunkt der TOWER-Studie. Die mediane Überlebenszeit in der Studie betrug 7,7 Monate, etwas länger als in der vorangehenden Phase-II-Studie.

Auch die mediane Überlebenszeit im Kontrollarm war nahezu identisch mit dem Ergebnis einer großen historischen Kontrollstudie [5]. Die Rate nachfolgender allogener Stammzelltransplantationen lag in beiden Armen bei 24%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben

Die mediane Remissionsdauer der Pat. in kompletter Remission (CR) lag bei 7,3 Monaten unter Blinatumomab gegenüber 4,6 Monaten im Kontrollarm. Das ereignisfreie Überleben wurde durch Blinatumomab signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,55).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remission mit vollständiger hämatologischer Regeneration lag unter Blinatumomab mit 34% höher als im Kontrollarm mit 16%. Auch die Rate der Pat. mit kompletter Remission und unvollständiger hämatologischer Regeneration lag unter Blinatumomab mit 44% höher als im Kontrollarm mit 25%.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die Parameter der Lebensqualität wurden in TOWER mittels des generischen, onkologischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und der ALL-spezifischen Symptomskala ALLSS erhoben.

Eine Verbesserung oder eine Verzögerung der Verschlechterung zeigte sich bei Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Obstipation und bei Diarrhoe. Bei der Analyse der belastenden Symptome überlappen sich Krankheits- und Chemotherapie-assoziierte Symptome.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren im Blinatumomab- und im Kontroll-Arm nicht signifikant unterschiedlich mit 86,5 vs 91,7%. Wegen der unterschiedlichen Therapiedauer in den beiden Studienarmen wurde die Nebenwirkungsrate in der Primärpublikation auf 100 Patientenjahre berechnet und lag unter Blinatumomab mit 349,4 deutlich niedriger als unter Chemotherapie mit 641,9 [6]. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Pat. im Blinatumomab-Arm auftraten, waren Neutropenie (37,8%), Infektion (34,1%), erhöhte Leberwerte und neurologische

Symptome (9,4%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag im Blinatumomab-Arm bei 12%, im Kontroll-Arm bei 8%.

5. Kombinationstherapie

Blinatumomab wird als Monotherapie oder in Kombination mit unterschiedlichen Formen der zytostatischen Therapie eingesetzt, nicht mit „neuen“ Arzneimitteln.

6. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Blinatumomab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6]

ESMO-MCBS-H	Blinatumomab	TOWER	5

7. Diskussion

Die vor über 10 Jahren durchgeführte Phase-III-Studie TOWER zum Vergleich von Blinatumomab versus Standard-Chemotherapie hatte diesen bispezifischen Antikörper in der Standardtherapie der r/r ALL etabliert. Inzwischen hat sich die Therapie weiterentwickelt, sowohl durch Einsatz von Blinatumomab in einer früheren Krankheitsphase als auch durch neue und wirksame Therapieoptionen im Rezidiv bzw. bei Refraktärität. In dieser fortgeschrittenen Erkrankungssituation besteht ein bei Ph+ ALL ein absoluter Medical Need zum Einsatz von Therapien mit alternativen Wirkmechanismen. Blinatumomab ist eine solche Substanz, die darüber hinaus bereits in publizierten Studien der Erstlinientherapie einen erheblichen Effekt auf das Langzeitoutcome gezeigt hat.

Wir widersprechen der Einschätzung des IQWIG, dass die in der TOWER-Studie eingesetzten Vergleichstherapien nicht zweckmäßig sind. Die dort eingesetzten Therapieblöcke müssten in die Liste der Vergleichstherapien eingefügt werden. Es ist nicht adäquat, nur bestimmte Medikamentenkombinationen, die einer Standardinduktion entsprechen zu vergleichen, da diese gerade bei Frührezidiven nicht in Frage kommen. Chemotherapieblöcke mit Hochdosis-Methotrexat oder Hochdosis-Cytarabin (FLAG-Ida) müssten ebenfalls berücksichtigt werden, wenn für Patienten mit Frührezidiv keine Immuntherapie mit Blinatumomab zur Verfügung stünde.

Studien zum direkten Vergleich von Blinatumomab vs neue Arzneimittel bei der r/r ALL sind jetzt nicht mehr sinnvoll, und wären weder durchführbar noch ethisch vertretbar.

8. Literatur

1. Gökbuget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie, März 2026. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) — Onkopedia
2. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S et al.: Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood 143(19):1891-1902, 2024. DOI:10.1182/blood.2023020794
3. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S et al.: Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood 143(19):1903-1930, 2024. DOI:10.1182/blood.2023023568

4. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al.: Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 376:836-847, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1609783
5. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM et al.: International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 101:1524-1533, 2016. DOI: 10.3324/haematol.2016.144311
6. ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Nicola Gökbuget (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Frankfurt) erarbeitet.