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, Ph-, Hochrisiko-Erstrezidiv, Kinder / Jugendliche ≥ 1 Monat)

Kodierung im Dossier des pU: E

veröffentlicht am 1. September 2026

Vorgangsnummer *2026-06-01-D-1327*

IQWiG Bericht Nr. 2328

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. Mortalität
4. 3. 2. Morbidität
4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben
4. 3. 2. 2. MRD
4. 3. 2. 3. Lebensqualität
4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses erneute Verfahren zu Blinatumomab (Blincyto®) in der Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) beschäftigt sich mit dem Einsatz als Monotherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Pat.) im Alter von ≥1 Monat mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19 positiven B-Zell-Vorläufer-ALL. 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: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppe	**ZVT**	**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**	**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**
-	Tisagenlecleucel oder systemische Chemotherapie	erheblich	Hinweis	erheblich	Hinweis

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Daten haben sich seit dem ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation nicht grundlegend geändert. Im Dossier des pU werden jetzt Auswertungen eines späteren Datenschnitts präsentiert.
- Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie systemische Chemotherapie oder Tisagenlecleucel festgelegt. Das Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel ist bei dieser Indikation nicht mit dem Anwendungsgebiet von Blinatumomab deckungsgleich.
- Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie 20120215.
- Die Konsolidierung mit Blinatumomab führte bei pädiatrischen Pati. gegenüber Chemotherapie zur Erhöhung der Rate MRD-negativer Remissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und zur nachhaltigen Steigerung der Überlebensrate nach 4 Jahren.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag signifikant niedriger als im Kontrollarm.
- Der Bericht des IQWiG sieht den Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Blinatumomab gehört jetzt zur Standardtherapie bei pädiatrischen Pat. mit Hochrisiko-Erstrezidiv.

2. Einleitung

Die Akute Lymphoblastische 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. Hier ist die ALL mit einer Inzidenz von 3,3/100.000 Einwohner <15 Jahre die häufigste Krebserkrankung [1].

Die ALL-Therapie bei Kindern wird risikoadaptiert mit geprüften Polychemotherapie-Elementen durchgeführt. Weltweit standardsetzend waren die Ergebnisse der deutschen BFM-Studiengruppe [2]. Die Therapie hat das Ziel, durch frühe Therapieintensivierung einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die Indikation zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) besteht bei der ALL bei einer Subgruppe mit besonders schlechter Prognose, die sich aus primär genetisch definierten ALL - Subtypen, und aus Pat. mit schlechtem Therapieansprechen zusammensetzt. Die Überlebensraten betragen in Abhängigkeit von den initialen Risikofaktoren bei der ALL im Durchschnitt 85%.

3. Stand des Wissens

Die Therapie der ALL wird altersunabhängig in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Ziel der Induktionstherapie ist eine komplette Remission (CR) der Erkrankung.

Etwa 15% der pädiatrischen Pat. mit B-Linien-ALL rezidivieren nach initialer Chemotherapie. Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten. Allerdings sind die Patientenkollektive sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen sehr heterogen. Die Erfolgsaussichten einer Rezidivtherapie sind deutlich schlechter als bei der Erstdiagnose. Rezidive werden in Abhängigkeit vom Ort und von der Zeit nach der Diagnose in Standard- bzw. Hoch-Risiko eingestuft.

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 zur Wirksamkeit von Blinatumomab bei Pat. ≥1 Monat und <18 Jahre mit Hoch-Risiko-Rezidiv einer CD19 positiven, Ph- B-Zell-ALL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Blinatumomab bei pädiatrischen Pat. mit Hochrisiko-Rezidiv

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	EFÜ[3]	ÜL[4]
Locatelli, 2021 [3, 4], Dossier	**≥1 Monat < 18 Jahre**	**Chemotherapie - Konsolidierung**	**Blinatumomab**	**111**	**7,8 vs n.b.** **0,35[6]** **p < 0,001**	**25,6 vs n.b.[3]** **0,33[6]** **p = 0,001**

[1] N – Anzahl Pat.; [2] CR – Rate kompletter Remissionen; [3] RFÜ – hämatologisches rezidivfreies Überleben in Monaten; [4] ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; [5] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; [6] **Hazard Ratio für Neue Therapie**;

Im Juni 2021 erhielt Blinatumomab die Zulassung der EMA für die Therapie von pädiatrischen Pat. im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv, im Januar 2025 die Erweiterung für Pat. ≥1 Monat.

4. Dossier und Bewertung von Blinatumomab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Chemotherapie oder Tisagenlecleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Chemotherapie entspricht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Die Zulassungsbedingungen von Tisagenlecleucel sind nicht deckungsgleich mit dem Anwendungsgebiet von Blinatumomab, sondern fokussiert auf Pat. mit späteren Rezidiven.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist eine internationale, multizentrische randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Blinatumomab versus einer Chemotherapie-Konsolidierung. In die Studie wurden Kinder älter als 28 Tage und jünger als 18 Jahre aufgenommen. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Letzter Datenschnitt war der 22. März 2023.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3, 4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Das klare Therapieziel in der Behandlung dieser jungen ALL-Pat. ist die Heilung. In der formalen Auswertung ist die Verlängerung der medianen Überlebenszeit nur eingeschränkt relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve. In der Zulassungsstudie lag die Überlebensrate nach 72 Monaten bei 78,4% im Blinatumomab- versus 41,4% im Chemotherapie-Arm.

Die Langzeitüberlebensrate wird wesentlich durch die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation beeinflusst. Die Rate lag 94,4% im Blinatumomab- und bei 68,4% im Chemotherapie-Arm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen, mit in die Berechnung ein. Sowohl Rezidiv als auch primäres Therapieversagen sind für Pat. sehr relevante Ereignisse. Das ereignisfreie Überleben wurde durch Blinatumomab signifikant verlängert. Die ereignisfreie Überlebensrate im Blinatumomab-Arm lag nach 72 Monaten bei 57,8%, im Chemotherapie-Arm bei 27,7%.

4. 3. 2. 2. MRD Rate

Zur Bestimmung von Minimaler Resterkrankung (MRD) wurde PCR oder Durchflusszytometrie eingesetzt. Die Rate von Remissionen ohne Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD) lag im Blinatumomab-Arm bei 94,4%, signifikant höher als im Chemotherapie-Arm mit 48,2% (RR 1,8; $p<0,001$).

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

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad lag im Blinatumomab-Arm mit 57,4 vs 82,4% signifikant niedriger als in der Kontrolle. Insbesondere schwere hämatologische Nebenwirkungen und febrile Neutropenie traten seltener auf. Erhöhte Temperatur war häufiger unter Blinatumomab.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. In allen, nach der IQWiG-Methodik relevanten Parametern wurden Vorteil zugunsten von Blinatumomab konstatiert. Aussagen zum Vergleich gegenüber Tisagenlecleucel liegen nicht vor.

5. Diskussion

Die bisher vorliegenden Daten zu Blinatumomab deuten darauf hin, dass die nachhaltige Wirksamkeit dieses bispezifischen Antikörpers besonders hoch ist, wenn der Antikörper bei niedriger Leukämie-Last eingesetzt wird.

Das bestätigt sich durch die jetzt vorliegende Studie. Die Steigerung der Rate von MRD Negativität führt zur signifikanten Steigerung der Rate von Pat. mit nachhaltigem ereignisfreiem Überleben, der Rate allogener Stammzelltransplantationen und zu einer signifikanten Verbesserung der Mortalitätsdaten.

Gleichzeitig ist die Rate schwerer Nebenwirkungen signifikant niedriger als im Chemotherapie-Arm.

Blinatumomab wird jetzt auch bei pädiatrischen Pat. bereits in der Erstlinientherapie eingesetzt [5].

Die jetzt vorgelegten Daten bestätigen die überlegene Wirksamkeit von Blinatumomab als Bestandteil der Konsolidierung bei Pat. mit Hochrisiko-Erstrezidiv.

6. Literatur

1. www.gekid.de
2. Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kinderalter. AWMF S1 Leitlinie 025/014, Mai 2021. AWMF Leitlinienregister
3. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C et al.: Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA 325:843-854, 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.0987
4. Locatelli F, Rizzari C, Gruhn B et al.: Blinatumomab consolidation in children with high-risk first-relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: final 5-year follow-up analysis of a randomized multicenter phase 3 study. Leukemia 40:230-234, 2026. DOI: 10.1038/s41375-025-02800-6
5. Schrappe M, Locatelli F, Valsecchi MG et al.: Blinatumomab for Replacing Chemotherapy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 395:1075-1089, 2026. DOI: 10.1056/NEJMoa2604166

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Schrappe (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Universitätskinderklinik, Sektion Kinderonkologie – und -hämatologie, Kiel) erarbeitet.