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, Konsolidierung)

Kodierung im Dossier des pU: F

veröffentlicht am 1. September 2026

Vorgangsnummer *2026-06-01-D-1328*

IQWiG Bericht Nr. 2329

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. Gesamtüberlebenszeit
4. 3. 2. Morbidität
4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben
4. 3. 2. 2. Lebensqualität
4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
4. 4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. 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 neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph-), CD19-positiver B-Zell-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. 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**
-	Chemotherapie	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Als ZVT wurde jetzt eine Polychemotherapie entsprechend dem früher gültigen Standard festgelegt. Inzwischen ist Blinatumomab selbst zum Standard in dieser Therapiesituation geworden. Die Vergleichstherapien sind in dieser Form auch nicht anwendbar. Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid mit weiteren Substanzen (Hyper-CVAD) wird in Deutschland nicht angewendet. Alle anderen Kombinationen stellen Varianten einer pädiatrisch basierten Induktionstherapie dar. Der Einsatz von Blinatumomab ist jedoch für die Konsolidation vorgesehen. In der Konsolidation werden unterschiedliche Blöcke mit Hochdosis-Methotrexat/Asparaginase, Hochdosis-Cytarabine/Cyclophosphamid oder eine Reinduktion durchgeführt. Hierbei ist die genaue Abfolge und Zusammensetzung der Blöcke wenig relevant. Relevant ist die Frage, ob die zusätzliche Gabe von Blinatumomab im Vergleich zu einer intensiven Blocktherapie einen Vorteil erbringt.
- Basis dieser Nutzenbewertung ist E1910, eine randomisierte multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Blinatumomab + Chemotherapie vs Chemotherapie in der Konsolidierung. Im Unterschied zum ersten Verfahren wurde jetzt das gesamte Kollektiv von Pat. mit und ohne Minimal Residual Disease (MRD) im Dossier ausgewertet. Das entsprach dem Vorgehen der EMA und folgt unseren Anmerkungen aus dem ersten Verfahren.
- Die Hinzunahme von Blinatumomab führte zur signifikanten Verlängerung der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt war nachhaltig über mehr als 5 Jahre.
- Im Blinatumomab-Arm traten vermehrt nicht-hämatologische Nebenwirkungen auf, vor allem neurologische und psychiatrische Symptome, ein Zytokinfreisetzungssyndrom bei 15,6%.
- Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.
- Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den Kontrollarm und kommt zu dem Schluss, dass die Chemotherapie „weniger intensiv erscheint“ als in den Protokollen der GMALL in Deutschland. Daraus wird geschlossen, dass der Vergleichsarm nicht angemessen und damit eine Bewertung nicht möglich ist. Diesem Statement muss absolut widersprochen werden. Der Kontrollarm der Studie beinhaltete eine intensive Blocktherapie, die aufgrund der Altersgruppe der Patienten angepasst wurde. Während die ECOG1910-Studie die Altersgruppe 30-70 Jahre einschloss, bietet die GMALL alters- und dosisadaptierte Konzepte für unter und über 55jährige Patienten an. Dies muss beim Vergleich der Therapieintensität berücksichtigt werden.

In Deutschland ist Blinatumomab seit der Veröffentlichung der Daten von E1910 integrativer Bestandteil der Konsolidierung im Rahmen der Risiko-adaptierten Therapiekonzepte der GMALL.

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.

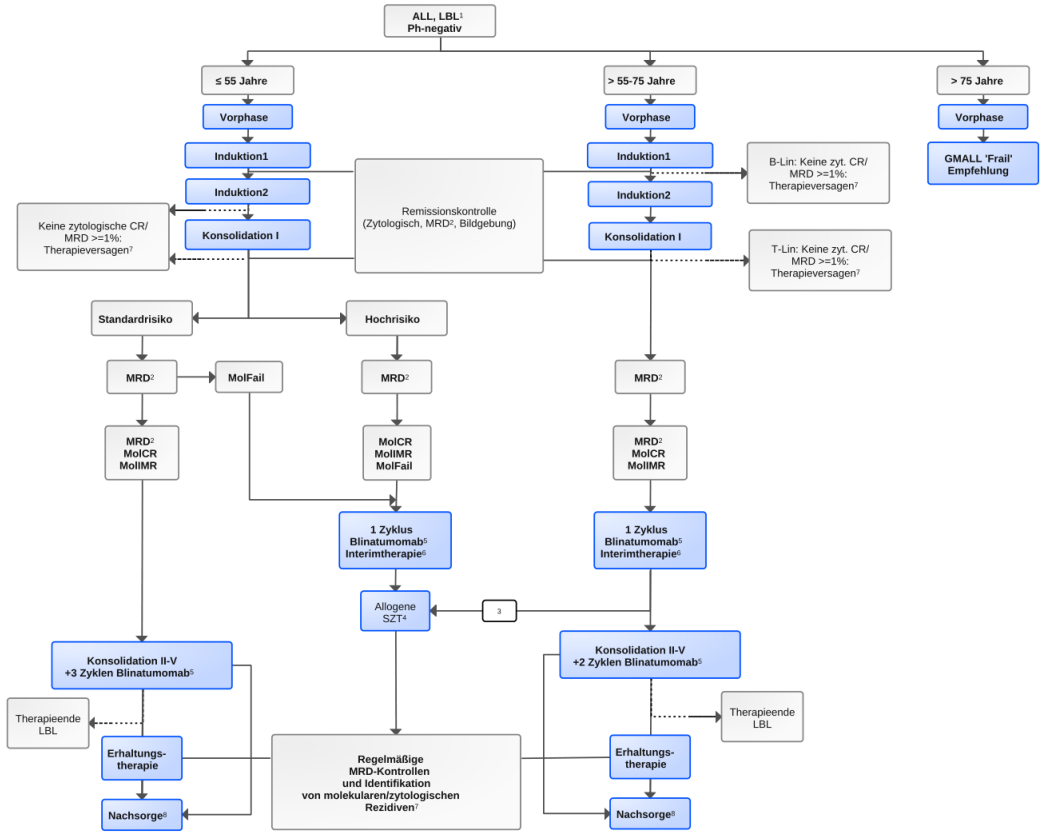
3. Stand des Wissens

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].

Die Therapie der ALL wird in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1:

Therapiestruktur bei Erwachsenen mit Akuter Lymphatischer Leukämie, Ph-negativ



Legende:

[1] *ALL – Akute Lymphatische Leukämie, LBL – Lymphoblastisches Lymphom;*
[2] *MRD – Bestimmung der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MolCR: Molekulare CR; MolIMR: Molekular Intermediär; MolFail: Molekulares Versagen*
[3] *individuelle Entscheidung;*
[4] *Indikationsstellung und Konditionierung abhängig vom biologischen Alter und Allgemeinzustand*
[5] *Bei B-Vorläufer-ALL*
[6] *Bei T-ALL: Individuelle Entscheidung/Studienteilnahme*
[7] *GMALL-Expertenempfehlungen*
[8] *Erkennung und Behandlung von Spätfolgen*

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 erwachsenen Pat. mit CD19+ Ph- ALL in der Konsolidierung sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Blinatumomab in der Konsolidierung bei CD19+, Ph- ALL

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RFÜ[2] (HR)[3]	ÜLR[4] (HR)
E1910 [4], Dossier	B-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-, alle, Konsolidierung	Chemotherapie	Chemotherapie + Blinatumomab	286	51,5 vs 75,6[5] 0,53[6] p = 0,003	51,3 vs 79,2 0,47 p < 0,001
	B-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-, MRD-, Konsolidierung			224	52,7 vs 77,0 0,53[6] p = 0,006	53,3 vs 82,4 0,44 p = 0,001

[1] N – Anzahl Pat.; [2] CR – komplette / komplette hämatologische Remission, Rate in %; [3] PFÜ – rezidivfreies Überleben, Median in Monaten; [4] ÜL – Gesamtüberlebensrate nach 7 Jahren, in %; [5] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Methode**; [6] **Hazard Ratio für Neue Methode**;

Auf der Basis dieser Daten wurde die Zulassung von Blinatumomab im Januar 2025 durch die EMA erweitert.

4. Dossier und Bewertung von Blinatumomab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat verschiedene Polychemotherapie-Protokolle als ZVT festgelegt. Diese enthalten auch Regime, die in Deutschland empfohlen wurden (vor der Zulassung von Blinatumomab). Die Studie E1910 ist für die frühe Nutzenbewertung geeignet.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der multizentrischen Phase-III-Studie E1910, die seit 2014 in den USA, Kanada und Israel durchgeführt wurde. Aufgenommen wurden Erwachsene im Alter von 30 – 70 Jahre. Die Randomisierung erfolgt 1:1. Pat. erhielten bis zu 4 Zyklen Blinatumomab als Dauerinfusion über 4 Wochen, zusätzlich zur Standard-Chemotherapie.

Im ersten Verfahren hatte der pU sich auf die Auswertung von 224 Pat. mit MRD-Negativität beschränkt. Das entsprach nicht dem Vorgehen der EMA und auch nicht unserer Bewertung.

Im jetzigen Verfahren präsentiert der pU die Daten aller Pat. und separat die Daten der MRD- Pat. Die Daten unterscheiden sich nicht vom ersten Verfahren.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].

Datenschnitt war der 23. Juni 2023.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist primärer Endpunkt von E1910. Die mediane Überlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Vorgesehen ist eine Nachbeobachtungszeit über 10 Jahre.

Die zusätzliche Konsolidierung mit Blinatumomab führte zu einer signifikanten Steigerung der Überlebensrate. Der Effekt ist nachhaltig und auch nach bis zu 7 Jahren nachweisbar.

Insgesamt wurde bei 37 Pat. im Blinatumomab- und bei 28 Pat. im Kontrollarm eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Rezidivfreie Überlebenszeit

Die rezidivfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von E1910. Auch hier zeigte sich ein signifikanter und nachhaltiger Vorteil für Blinatumomab.

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

Daten zu Parametern der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden in E1910 nicht erhoben.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Auswertung der Nebenwirkungen beruht auf der gesamten Studie mit 275 Pat. Die meisten schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren hämatologisch. Schwere, unerwünschte Ereignisse im CTCAE $\geq$3 traten bei 94,6% der Pat. im Blinatumomab- und bei 97,7% der Pat. im Kontrollarm auf. Ein Zytokinfreisetzungssyndrom trat bei 15,6% der Pat. unter Blinatumomab auf.

Signifikant häufiger unter Blinatumomab waren neurologische oder psychiatrische Ereignisse im CTCAE $\geq$3 mit 31 vs 11,8%.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen wird im Dossier mit 9,5% im Blinatumomab- und mit 3,9% im Kontrollarm angegeben.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG fokussiert auf die ZVT und kommt zu dem Schluss, dass die Chemotherapie „weniger intensiv erscheint“ als in den Protokollen der GMALL in Deutschland. Daraus wird geschlossen, dass der Vergleichsarm nicht angemessen und damit eine Bewertung nicht möglich ist. Diesem Statement muss absolut widersprochen werden. Der Kontrollarm der Studie beinhaltete eine intensive Blocktherapie, die aufgrund der Altersgruppe der Patienten angepasst wurde. Während die ECOG1910-Studie die Altersgruppe 30-70 Jahre einschloss, bietet die GMALL alters- und dosisadaptierte Konzepte für unter und über 55jährige Patienten an. Dies muss beim Vergleich der Therapieintensität berücksichtigt werden. Entsprechend ist die Therapieintensität vergleichbar.

5. Kombinationstherapie

Blinatumomab wird in der Konsolidierung nicht mit ‚neuen‘ Arzneimitteln kombiniert.

6. Diskussion

Blinatumomab ist – wie viele neue Arzneimittel – zuerst in der rezidivierten/refraktären Therapiesituation evaluiert und dann konsequent weiter ‚nach vorn' in die Therapiestrategie gerückt. In E1910 wurde die Wirksamkeit von Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie als Erhaltungstherapie evaluiert. Hier zeigt sich eine signifikante Verbesserung der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Neue Sicherheitssignale zeigten sich nicht.

Auch in Deutschland ist Blinatumomab jetzt integrativer Bestandteil der Konsolidierung im Rahmen der Risiko-adaptierten Therapiekonzepte der GMALL, siehe Abbildung 1. Auch in Deutschland ist Blinatumomab jetzt integrativer Bestandteil der Konsolidierung im Rahmen der Risiko-adaptierten Therapiekonzepte der GMALL, siehe Abbildung 1. Erste Daten zum Einsatz von Blinatumomab als Zusatztherapie in der Erstlinie bei jüngeren und älteren Patienten mit Ph-negativer B-Vorläufer ALL wurden beim amerikanischen Hämatologenkongress (ASH) 2025 vorgestellt und zeigten einen Vorteil im 18-Monatsüberleben in allen Subgruppen im Vergleich zu einer historischen Patientengruppe mit ausschließlich MRD-basiertem Blinatumomab [5]. Aktualisierte Daten zu den Therapieergebnissen bei älteren Patienten wurden für das ASH 2026 eingereicht.

7. 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. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ et al.: Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med 391:320-333, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2312948
5. Gökbuget et al. Outcome of adult B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with blinatumomab in addition to chemotherapy independent of MRD: First results from the national GMALL registry. Blood 146 (Supplement 1): 5124, 2025.

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.