

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. Juni 2025

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

**Blinatumomab
(neues Anwendungsgebiet, B-Linien-ALL, Ph-, CD19+, Konsolidierung)**

veröffentlicht am 2. Juni 2025

Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1179

Bericht Nr. 2015

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

Dies ist ein weiteres Verfahren zu Blinatumomab (Blinicyto®) in der Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL). Blinatumomab ist jetzt auch zugelassen als Monotherapie in der Konsolidierung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19+ B-Vorläufer ALL (Ph- ALL). Das Verfahren zu Blinatumomab wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Festlegung eines erheblichen Zusatznutzens. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	erheblich	Hinweis	-	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet ist Chemotherapie entsprechend der früher gültigen Standardtherapie.
- Basis dieser Nutzenbewertung ist E1910, eine randomisierte multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Blinatumomab + Chemotherapie vs Chemotherapie in der Konsolidierung. Initial wurden auch MRD+ Pat. aufgenommen. Nach der Zulassung von Blinatumomab für diese Pat. in den USA im Jahr 2018 wurden MRD+ Pat. dem Interventionsarm zugeordnet. EMA und G-BA werten diese Pat. ebenfalls aus und haben ein Kollektiv von 286 Pat. Der pU beschränkt sich auf die MRD-Pat. und wertet 224 Pat. aus.
- Die Hinzunahme von Blinatumomab bei MRD- Pat. führte zur signifikanten Steigerung der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenszeit, sowohl im Kollektiv des pU als auch im Kollektiv von EMA und G-BA. Der Effekt war nachhaltig über mehr als 5 Jahre.
- Im Blinatumomab-Arm traten vermehrt nicht-hämatologische Nebenwirkungen auf, vor allem neurologische und psychiatrische Symptome. Die Rate schwerer hämatologischer Nebenwirkungen war im Blinatumomab-Arm niedriger als im Chemotherapie-Arm.
- Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.
- Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Daten zu den unerwünschten Ereignissen werden als nicht bewertbar eingestuft.

Seit der Veröffentlichung der Daten von E1910 wurde die Konsolidierung mit Blinatumomab bereits als Standard in die Therapieprotokolle der GMALL aufgenommen.

2. Einleitung

Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung [1, 2]. Der Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren. 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. Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts.

Das klinische Bild der ALL ist charakterisiert durch die Proliferation und Akkumulation maligner entarteter, unreifer lymphatischer Blasten in Knochenmark, Blut, lymphatischem und nicht-lymphatischem Gewebe. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod.

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 Standard wird durch die Studien und Expertenempfehlungen der GMALL (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) etabliert [3]. Die Langzeitüberlebensraten bei Erwachsenen haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und liegen mit dem aktuellen Konzept für Pat. bis zum Alter von 55 Jahren bei etwa 60-70% mit großer Variationsbreite je nach Alters- und Risikogruppe.

Die Therapie der ALL wird in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Ziel der Induktionstherapie ist die Induktion einer kompletten Remission (CR) der Erkrankung. Das Erreichen einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. Heilung der Erkrankung. Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der kompletten Remission und werden unter dem Begriff der Postremissionstherapie zusammengefasst. Unter dem Begriff der Konsolidationstherapie wird auch die Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation (SZT) subsummiert.

Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Bispecific T-Cell Engager (BiTE). Blinatumomab war das erste, in dieser Gruppe zugelassene BITE-Konstrukt. Es bindet zum einen an CD19, ein Pan-B-Zell-Antigen, das bei >95% der Pat. mit B-Vorläufer-ALL nachweisbar ist, gleichzeitig an das T-Zell-Antigen CD3. Die direkte Verbindung von T-Zell- und Leukämiezell-Antigen führt zur immunvermittelten Lyse der CD19 positiven Zielzelle. Blinatumomab wird bei der ALL in verschiedenen Behandlungssituationen eingesetzt [4].

Daten zur Wirksamkeit von Blinatumomab bei erwachsenen Pat. mit CD19+ Ph- ALL in der Konsolidierung bei MRD Negativität sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Blinatumomab in der Konsolidierung bei CD19+, Ph-, MRD- ALL

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RFÜ ² (HR) ³	ÜLR ⁴ (HR)
E1910 [5], Dossier	B-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-, MRD-, Konsolidierung	Chemotherapie	Chemotherapie + Blinatumomab	224	60,5 vs 77,0 ⁵ 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 5 Jahren, in %; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; ⁶ E 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

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine Chemotherapie, entsprechend dem bisherigen Standard in der Konsolidierung dieser Pat. und dem Vergleichsarm der randomisierten Studie.

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 Dossier dieser Nutzenbewertung werden 224 Pat. mit MRD-Negativität ausgewertet. Diese wurden 1:1 randomisiert. Pat. mit MRD-Positivität wurden nach der Zulassung von Blinatumomab für diese Pat. im Jahr 2018 dem Interventionsarm zugeordnet. Daraus ergeben sich im Bericht der EMA, im Bericht des G-BA und des pU unterschiedliche Zahlen. Der pU wertet 224 Pat., EMA und G-BA 286 Pat. aus.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5].

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 Konsolidierung mit Blinatumomab bei MRD-negativen Pat. führte zu einer signifikanten Steigerung der Überlebensrate. Der Effekt ist nachhaltig und auch nach bis zu 8 Jahren nachweisbar.

Insgesamt wurde bei 28 Pat. im Blinatumomab- und bei 32 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 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 479 Pat. und separat auf der Auswertung der MRD- Pat. Die meisten schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren hämatologisch. Bei den MRD-Pat. lag die Rate höher im Chemotherapie- als im Blinatumomab-Arm. Schwere, nicht-hämatologische Nebenwirkungen im CTCAE ≥ 3 traten bei 59% der Pat. im Blinatumomab- und bei 52% der Pat. im Kontrollarm auf.

Signifikant häufiger unter Blinatumomab waren neurologische oder psychiatrische Ereignisse mit 23 vs 5%. Eine Übersicht der unerwünschten Ereignisse finden sich in der Primärpublikation, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse bei MRD- Pat. [5]

Table 2. Treatment-Related Toxic Effects during Consolidation Therapy in Patients with MRD-Negative Status.*						
Event	Blinatumomab + Chemotherapy (N=112)			Chemotherapy Only (N=112)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	<i>percentage of patients</i>					
Anemia	20	1	0	35	2	0
Leukopenia	4	27	0	2	52	0
Neutropenia	3	55	0	1	86	0
Lymphopenia	3	8	0	6	17	0
Thrombocytopenia	9	40	0	10	59	0
Febrile neutropenia	16	1	0	21	2	0
Sepsis	0	4	1	0	6	1
Hyperglycemia	3	1	0	6	2	0
Fatigue	3	0	0	4	0	0
ALT increased	3	0	0	5	1	0
AST increased	1	0	0	1	2	0
Hypertriglyceridemia	0	3	0	1	3	0
Nausea	3	0	0	1	0	0
Vomiting	2	0	0	3	0	0
Headache	3	0	0	5	0	0
Syncope	3	0	0	3	0	0
Other infection	2	1	0	2	1	0
Catheter-related infection	1	0	0	3	1	0
Upper respiratory tract infection	1	0	0	3	0	0

* Grade 3 to 5 adverse events that were reported in at least 3% of the patients in either group are listed. The worst grade of event was summarized by consolidating the reports of a given type of adverse event for a patient over all cycles during consolidation therapy. ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen wird im Dossier mit 10,8% im Blinatumomab- und mit 4,5% im Kontrollarm angegeben.

4. 4. Bericht des G-BA

Der G-BA identifiziert eine größere Patientengruppe von 286 Pat. für die frühere Nutzenbewertung und folgt hierbei der EMA. Hier wurden auch 62 MRD+ Pat. eingeschlossen. Der pU beschränkt sich auf die MRD- Pat. In der Zusammenfassung sieht der G-BA positive Effekte bei rezidivfreier und Gesamtüber-

lebenszeit. Die unerwünschten Ereignisse werden als nicht bewertbar angegeben, da nicht alle UE unabhängig vom Schweregrad angegeben wurden und Gründe für Therapieabbrüche nicht vollständig erhoben wurden.

5. Kombinationstherapie

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

6. Diskussion

Ziel zahlreicher Studien aus den letzten Jahrzehnten war eine Verbesserung der Standardtherapie. Der bispezifische Antikörper Blinatumomab spielt hier eine wichtige Rolle. U. a. wurde er im Januar 2019 für die EU zum Einsatz bei Pat. mit Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD) zugelassen.

Die aktuelle Zulassung ist ein weiterer Schritt. In E1910 wurde die Wirksamkeit bei Pat. mit MRD-Negativität nach Risiko-adaptierter Induktion getestet. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab sowohl bei der rezidivfreien als auch bei der Gesamtüberlebenszeit.

Neue Sicherheitssignale zeigten sich nicht. Häufiger beim Einsatz von Blinatumomab in dieser Therapiephase traten vor allem neurologische und psychiatrische Nebenwirkungen auf, die in der Regel durch Unterbrechung der Infusion zu kontrollieren sind. Demgegenüber zeigte sich ein Vorteil im Hinblick auf die Inzidenz schwerer hämatologischer Nebenwirkungen obwohl protokollgemäß in beiden Therapiearmen die gleichen Chemotherapieblöcke appliziert wurden. Im Hinblick auf die Bewertung der Nebenwirkungen ist festzuhalten, dass die Erfassung über die gesamte Therapiedauer hinweg dazu führt, dass Patienten, die länger überleben und länger Therapie erhalten, tendenziell eine höhere Chance haben Nebenwirkungen zu entwickeln.

Die Konsolidierung mit Blinatumomab bei MRD- Pat. zusätzlich zu der Standardtherapie ist inzwischen bereits in die Therapieprotokolle der GMALL integriert.

7. Literatur

1. Gökbuget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_@view/html/index.html
2. S1 Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL) im Kindesalter [AWMF Leitlinienregister](#)
3. <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/home/>
4. [Blincyto | European Medicines Agency \(EMA\)](#)
5. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312948)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Claudia Baldus (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Onkologie, Kiel), Dr. Nicola Gökbuget (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Frankfurt) und Prof. Dr. Martin Schrappe (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Universitätskinderklinik, Sektion Kinderonkologie – und -hämatologie, Kiel) erarbeitet.