

Zusammenfassende Dokumentation

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, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-,
CD19+, ≥ 1 Monat und < 1 Jahr)

Vom 21. August 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13
5.	Beschluss	15
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B.	Bewertungsverfahren	21
1.	Bewertungsgrundlagen	21
2.	Bewertungsentscheidung	21
2.1	Nutzenbewertung	21
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	27
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	28
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	29
5.1	Stellungnahme der Amgen GmbH	29

5.2	Stellungnahme des vfa	50
D.	Anlagen	53
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	53

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Blinatumomab (Blinicyto) wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 23. Januar 2025 hat Blinatumomab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Februar 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Blinatumomab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.“
eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G25-08) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Blinatumomab nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumomab (Blinicyto) gemäß Fachinformation

Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. August 2025):

Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Pädiatrische Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Blinatumomab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Datengrundlage

Für die Nutzenbewertung von Blinatumomab bei pädiatrischen Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr (Säuglinge) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19 positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie liegen keine klinischen Daten vor.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt im Dossier auf Grundlage der Zulassung Bezug auf die Patientenpopulation ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre im gleichen Anwendungsgebiet, die in dem Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab mit Beschluss vom 20. Januar 2022 bewertet wurde. Gegenstand dieses Nutzenbewertungsverfahrens war die Studie 20120215, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber einer Hochrisikokonsolidierungstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-ALL untersuchte. Eine Teilnahme an der Studie war ab dem Alter 28 Tage möglich; es wurden jedoch keine Säuglinge eingeschlossen. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde anhand der Daten des Interimsdatenschnitts vom 17. Juli 2019 und vom 14. September 2020 ein erheblicher Zusatznutzen auf der Grundlage der Daten zum Gesamtüberleben, Ereignisfreien Überleben und zu Nebenwirkungen für Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre festgestellt².

Die Zulassung von Blinatumomab bei Säuglingen mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-, CD19+ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie basiert auf einer von der EMA durchgeführten populations-pharmakokinetischen (pop PK) bzw. einer mechanistischen Physiologie-basierten pharmakokinetischen (M-PBPK) Modellierung mit Daten von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten älter als 1 Jahr mit (B)-ALL und Non-Hodgkin's Lymphom (NHL). Es wurden Patientinnen und Patienten in unterschiedlichen

² Blinatumomab für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre mit Hochrisiko-Erstrezidiv der B-Zell-ALL – Beschluss vom 20. Januar 2022

Krankheitsstadien (Hochrisiko-Erstrezidiv, 1. Rezidiv; ≥ 2 Rezidive oder refraktär) der B-ALL berücksichtigt³. Die von der EMA vorgenommene Extrapolation beruht damit primär auf Modellierungen zur Exposition und nicht auf klinischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Bewertung

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen bzw. Patientinnen und Patienten mit anderen Erkrankungsstadien und mit anderen Erkrankungen auf Patientinnen und Patienten < 1 Jahr stellen eine Voraussetzung für einen Evidenztransfer dar.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Hochrisikogruppe der Säuglinge mit der Hochrisikogruppe der pädiatrischen Patientinnen und Patienten ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre kann aufgrund der Aussagen klinischer Experten in der mündlichen Anhörung angenommen werden, dass eine hinreichende Vergleichbarkeit vorliegt. Die Experten führten diesbezüglich aus, dass ein Hochrisikorezidiv als ein Rezidiv innerhalb der ersten 18 Monate nach Diagnosestellung definiert ist und damit alle Rezidive im Säuglingsalter (bis maximal 12 Monate) per Definition Hochrisikorezidive sind. Im Ergebnis kann daher eine vergleichbare Therapiesituation zwischen Säuglingen und älteren pädiatrischen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet angenommen werden.

Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter, wobei Kinder zwischen 2 und 5 Jahren am häufigsten erkranken⁴. Bei Hochrisikorezidiven im Säuglingsalter liegt im Sinne einer Orphan-Zulassung eine sehr kleine Patientenpopulation vor. Relevante klinische Daten zu dieser Patientengruppe sind aufgrund der geringen Anzahl von rekrutierbaren Patientinnen und Patienten auch zukünftig nicht zu erwarten.

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz anderer Patientenpopulationen werden die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

In die für die Übertragung des Zusatznutzens zugrunde liegende vergleichende Studie 20120215 wurde ein Patientenkollektiv eingeschlossen, das in Bezug auf das Alter direkt an die hier vorliegende Patientenpopulation angrenzt. Eine Studienteilnahme war ab einem Alter von 28 Tagen möglich, es konnten jedoch nur Personen im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre eingeschlossen werden.

In der entsprechenden Nutzenbewertung (Beschluss vom 20. Januar 2022) zeigten sich bei pädiatrischen Patienten im Alter ≥ 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-, CD19+ B-Zell-Vorläufer-ALL sehr deutliche Vorteile für Blinatumomab. Aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben und zu den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, wurde ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine hinreichend vergleichbare Therapiesituation vorliegt, sowie unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Blinatumomab von der Population der älteren pädiatrischen Patientinnen und Patienten (≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre) auf die Population der Säuglinge (≥ 1 Monat bis < 1 Jahr) ausgegangen. Aufgrund der hiermit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.

³ European Medicines Agency (EMA). Blincyto (Blinatumomab): European public assessment report EMEA/H/C/003731/0000 [online]. 07.12.2015. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 06.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blincyto-epar-public-assessment-report_en.pdf.

⁴ S1-Leitlinie Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter, Stand: 31.05.2021; https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-014l_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf

Fazit

In der Gesamtschau erachtet der G-BA eine Übertragung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab aus der Nutzenbewertung zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahren auf pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr (Säuglinge) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-ALL in diesem Fall für sachgerecht. Aufgrund der hiermit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Aufgrund der mit der Übertragung der Ergebnisse zum Zusatznutzen auf die vorliegende Patientenpopulation verbundenen Unsicherheiten wird insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Blinatumomab.

Blinatumomab wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das vorliegende bewertete Anwendungsgebiet lautet: Blincyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Für Säuglinge mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie, liegen keine Daten aus klinischen Studien zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen bzw. Patientinnen und Patienten mit anderen Erkrankungsstadien und mit anderen Erkrankungen auf Patientinnen und Patienten < 1 Jahr basierend auf pharmakokinetischen Modellierungen stellen eine Voraussetzung für einen Evidenztransfer dar. Der pharmazeutische Unternehmer legt den Nachweisen zum Zusatznutzen einen Evidenztransfer der Ergebnisse der klinischen Studie 20120215 von älteren pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre auf Säuglinge im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr zugrunde.

In Anbetracht der Tatsache, dass relevante klinische Daten zu dieser Patientengruppe auch zukünftig nicht zu erwarten sind, dass eine hinreichend vergleichbare Therapiesituation vorliegt, sowie unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Blinatumomab von der Population der älteren pädiatrischen Patientinnen und Patienten (≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre) auf die Population der Säuglinge (≥ 1 Monat bis < 1 Jahr) ausgegangen.

In der Gesamtschau erachtet der G-BA eine Übertragung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab aus der Nutzenbewertung zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahren auf pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr (Säuglinge) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-ALL in diesem Fall für sachgerecht. Aufgrund der hiermit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz mit einem Anhaltspunkt bewertet.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der pharmazeutische Unternehmer schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über zwei Ansätze, zum einen auf der Basis einer Registerauswertung und zum anderen auf Basis von Literaturangaben.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch für beide Ansätze nachvollziehbar. Trotz einiger in der Nutzenbewertung adressierten Aspekte, die zu gewissen Unsicherheiten in der Schätzung führen können, liegt die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Blincyto (Wirkstoff: Blinatumomab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Blinatumomab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte, Apotheker, medizinisches Fachpersonal und Patienten / Pflegepersonen sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Hinweise zur Verabreichung von BLINCYTO und zu neurologischen Ereignissen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2025).

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung (Körperoberfläche(KOF)-basierte Dosis) bei Personen mit < 45 kg Körpergewicht 15 µg/m² /Tag und darf 28 µg/Tag nicht überschreiten. Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL können 1 Zyklus Blinatumomab nach Induktionstherapie und 2 Blöcke Konsolidierungschemotherapie erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion.

Der Verbrauch richtet sich für pädiatrische Patientinnen und Patienten < 45 kg nach der Körperoberfläche. Für die Berechnungen werden die DuBois-Formel und die

durchschnittlichen Körpermaße für unter 1-Jährige gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 zugrunde gelegt⁵. Es ergibt sich daraus eine Körperoberfläche von 0,36 m².

Die einzelne Blinatumomab-Zubereitung kann bis zu 96 Stunden infundiert werden. Für die Berechnung der Therapiekosten wurde jeweils diejenige Infusionsdauer herangezogen, die mit dem geringsten Blinatumomab-Verbrauch verbunden ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Blinatumomab	an Tag 1 - 28 eines 28-TageZyklus	1	28	28

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	15 µg / m ² / Tag von Tag 1 bis 28	5,4 µg / Tag von Tag 1 – 28	7 * 38,5 µg	28	7 * 38,5 µg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Pädiatrische Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

⁵ Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	1PLK	2 615,04 €	1,77 €	148,75 €	2 464,52 €
Abkürzungen: PLK= Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß

§ 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Pädiatrische Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 18. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Blinatumomab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juli 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. Juli 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juli 2025 6. August 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Blinatumomab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 Monat und < 1 Jahr)

Vom 21. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 12. August 2025 (BAnz AT 04.11.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Blinatumomab in der Fassung des Beschlusses vom 21. August 2025 zu dem Anwendungsgebiet „Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Blinatumomab

Beschluss vom: 21. August 2025

In Kraft getreten am: 21. August 2025

BAnz AT 14.11.2025 B6

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Januar 2025):

Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. August 2025):

Blinicyto wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Blinatumomab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Pädiatrische Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Blinatumomab:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Pädiatrische Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben (Evidenzübertragung der Ergebnisse von Kindern und Jugendlichen ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahren)
Morbidität	↑	Vorteil im ereignisfreien Überleben (Evidenzübertragung der Ergebnisse von Kindern und Jugendlichen ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahren)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere und schwerwiegende UE (Evidenzübertragung der Ergebnisse von Kindern und Jugendlichen ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahren)
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Pädiatrische Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

circa 1 Patientin oder Patient

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Blincyto (Wirkstoff: Blinatumomab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Juni 2025), sofern nicht anders indiziert.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Blinatumomab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte, Apotheker, medizinisches Fachpersonal und Patienten / Pflegepersonen sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Hinweise zur Verabreichung von BLINCYTO und zu neurologischen Ereignissen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Pädiatrische Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Blinatumomab	17 251,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Blinatumomab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	7	700 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Pädiatrische Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. August 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 14.11.2025 B6

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Blinatumomab zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Blinatumomab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 27. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 Monat und <1 Jahr)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Blinatumomab
- **Handelsname:** Blincyto
- **Therapeutisches Gebiet:** akute lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amgen GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-03-01-D-1178

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.06.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.06.2025
- **Beschlussfassung:** Ende August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 461,20 kB)

Modul 2

(PDF 622,83 kB)

Modul 3

(PDF 1,03 MB)

Modul 4

(PDF 4,48 MB)

Anhang zu Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1185/>

02.06.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 287,92 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 379,04 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 211,80 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 07.07.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.06.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Blinatumomab - 2025-03-01-D-1178*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.07.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2015 \(Verfahren abgeschlossen\) \(aufgehoben\)](#)

[Verfahren vom 15.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.03.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.03.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juli 2025 um 15:13 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Blinatumomab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amgen GmbH	18.06.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.06.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amgen GmbH						
Fr. Friederich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Schrom	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Rieth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Schill	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	18. Juni 2025
Stellungnahme zu	Blinatumomab / BLINCYTO® (Vorgangsnummern 2025-03-01-D-1177 und 2025-03-01-D-1178)
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu den beiden vorliegenden pädiatrischen Anwendungsgebieten der B-Zell-Vorläufer-ALL (akuter lymphoblastischer Leukämie) mit Hochrisiko-Erstrezidiv im Rahmen der Konsolidierungstherapie und der refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloHSZT) rezidierten B-Zell-Vorläufer-ALL, liegen bereits zwei Nutzenbewertungen vor (Verfahrensnummern 2019-02-15-D-397 und 2021-08-01-D-703). Bei den beiden aktuell laufenden Verfahren handelt es sich jeweils um die Erweiterung der bereits bestehenden Indikationen um Patientinnen und Patienten zwischen ≥ 1 Monat und < 1 Jahr. Für die betroffenen Säuglinge herrscht ein hoher therapeutischer Bedarf, allerdings sind davon in beiden Anwendungsgebieten < 1 Patient pro Jahr in Deutschland betroffen.</p> <p><u>Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte der Stellungnahme</u></p> <p>ALL bei Säuglingen (Alter < 1 Jahr):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei etwa 2 bis 5 % aller Kinder, die an ALL erkranken, handelt es sich um Säuglinge unter zwölf Monaten (1). • Säuglinge sind nicht nur per se eine sehr vulnerable Patientengruppe – sie gelten auch aufgrund des schlechten Therapieansprechens und der hohen Anfälligkeit für Komplikationen während der Behandlung als Hochrisiko-Gruppe in der ALL. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die erhöhte 	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wahrscheinlichkeit für ein frühzeitiges Rezidiv der Erkrankung, sowohl im Knochenmark als auch im zentralen Nervensystem oder extramedullär. Zusätzlich weisen betroffene Säuglinge oftmals mehrere ungünstige Risikofaktoren auf. Dazu zählen unter anderem eine sehr hohe Anzahl weißer Blutkörperchen zu Beginn der Erkrankung, stark vergrößerte Organe, eine niedrige Thrombozytenzahl sowie ein Befall des zentralen Nervensystems bereits bei Diagnosestellung. Sehr häufig (bei 70 bis 80 % der Säuglinge) liegt außerdem eine genetische Veränderung des <i>KMT2A</i>-Gens vor (1).</p> <p>Therapeutischer Bedarf:</p> <ul style="list-style-type: none">• Während sich die Heilungs- und Überlebensraten bei Kindern mit ALL in den vergangenen Jahrzehnten erheblich verbessert haben und aktuell ca. 90 % betragen, bilden Säuglinge unter einem Jahr noch eine Ausnahme.• Die Überlebenschancen von Säuglingen unter einem Jahr haben sich in den vergangenen drei Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert, die 6-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt bei 58,2 % (1).• Kommt es bei Säuglingen zu einem Rezidiv oder ist die Erkrankung therapieresistent, verschlechtert sich die Prognose nochmals deutlich – nur ca. 20 % der Erkrankten überleben (2).• Kinder mit einem sehr frühen Rezidiv (definiert als < 18 Monate nach Primärdiagnose) gelten gemäß BFM-SG / IntReALL Kriterien	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Risikostratifizierung als Hochrisiko-Gruppe (3, 4). Dies trifft somit für alle Säuglinge (Alter < 12 Monate) mit rezidivierter ALL zu.</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein letaler Ausgang der Erkrankung im Säuglings- oder Kindesalter stellt einen besonders tragischen Verlauf dar. Die rezidierte ALL ist die häufigste krebssbedingte Todesursache im Kindesalter (5-12).• Wie bei der Erstbehandlung besteht die Therapie aus einer Induktions-, einer Konsolidierungs- und einer Erhaltungstherapie. Dabei werden in erster Linie die bereits bekannten Zytostatika, allerdings in höherer Dosierung, mehrfacher Kombination und dichterem Abfolge, eingesetzt (13). Seit einer Zulassungserweiterung im Juni 2021 steht Blinatumomab für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Vorläufer-ALL als chemotherapiefreie Behandlungsalternative als Teil der Konsolidierungstherapie zur Verfügung (14) und wird seitdem in den deutschen Leitlinien als Standardtherapie empfohlen (15). <p>Ergebnisse zu Blinatumomab bei neu diagnostizierter ALL im Säuglingsalter:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aktuelle Ergebnisse einer internationalen, multizentrischen, einarmigen Phase 2-Studie der Interfant-Studiengruppe zeigen jedoch, dass ein neuer, immuntherapeutischer Therapieansatz mit Blinatumomab zu Fortschritten führen könnte: In der Studie	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhielten 30 Säuglinge (Alter < 1 Jahr) mit neu diagnostizierter <i>KMT2A</i>-rearrangierter ALL eine standardisierte Chemotherapie gemäß dem Interfant-06-Protokoll, ergänzt um einen 28-tägigen Zyklus Blinatumomab (15 µg/m² Körperoberfläche (KOF) / Tag als kontinuierliche Infusion). Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass Blinatumomab gut verträglich war: Es kam zu keinen behandlungsbedingten Todesfällen oder Therapieabbrüchen. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren selten und betrafen vor allem Fieber und Infektionen. Auch neurologische Komplikationen oder ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom wurden nicht beobachtet. In Bezug auf die Krankheitskontrolle erwies sich Blinatumomab als äußerst effektiv: 93 % der Patientinnen und Patienten wiesen nach dem Blinatumomab-Zyklus entweder keine nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) mehr auf oder hatten nur noch sehr niedrige MRD-Werte. Im weiteren Therapieverlauf wurden alle verbleibenden Betroffenen MRD-negativ. Besonders bemerkenswert waren die Überlebensdaten: Die zweijährige krankheitsfreie Überlebensrate lag bei 81,6 % und die Gesamtüberlebensrate bei 93,3 %. Im historischen Vergleich der Interfant-06-Kohorte lagen diese Werte nur bei 49,4 % bzw. 65,8 %. Insgesamt lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass die Integration von Blinatumomab auch in die Therapie von Säuglingen mit <i>KMT2A</i>-rearrangierter ALL sicher ist und zu einem deutlich besseren Überleben führt als die bisherige Standardtherapie (16).</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • So kommen auch die Autoren der aktuellen Übersichtsarbeit „<i>How I treat infant acute lymphoblastic leukemia</i>“ für Säuglinge mit ALL zu einer Empfehlung eines Paradigmenwechsels hin zu einer zielgerichteten und immunbasierten Therapie mit Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Die aktuelle britische Behandlungsstrategie sowie das Interfant-21-Protokoll integrieren 1 bis 2 Zyklen Blinatumomab, teils als Ersatz für toxische Chemotherapieblöcke (17). <p>Ergebnisse zu Blinatumomab bei rezidivierter / refraktärer ALL im Säuglingsalter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab gegenüber einer Konsolidierungs-Chemotherapie (Chemotherapieblock HC3) im Hochrisiko-Erstrezidiv liegen Daten aus der Phase III Studie 20120215 vor. Obwohl die Studie eine Rekrutierung ab einem Alter von 28 Tagen vorsah, konnten aufgrund der extremen Seltenheit eines ALL-Rezidivs noch im Säuglingsalter keine Kinder unter einem Jahr rekrutiert werden. Bereits in der ersten Interimsanalyse bzw. dem zusätzlichen Datenschnitt zum Gesamtüberleben zeigte sich eine klare Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber HC3, womit die Rekrutierung im Juli 2019 gestoppt werden konnte. Im Vergleich von Blinatumomab versus HC3 zeigten sich folgende Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (ohne Ereignis: 83,3 % vs. 59,6 % unter HC3) und erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 67 %. 	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">○ Erhebliche Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (EFS) (EFS-Rate: 68,5 % vs. 42,6 %); das Ereignisrisikos (Rezidiv oder Tod) wurde um 67 % reduziert.○ Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine MRD-negative Remission um 40 %.○ Signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 76 % (24,1 % vs. 55,6 % unter HC3).○ Signifikante Steigerung der Rate einer alloHSZT (88,9 % vs. 70,4 % unter HC3) der behandelten Kinder in CR.○ Eine gegenüber der HC3 signifikant verbesserte Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil: Reduktion des Risikos für unerwünschte Ereignisse (UE) ≥ Grad 3 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) um 59 % und des Risikos für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) um 51 %. <p>Zusammenfassend konnte durch nur einen Konsolidierungszyklus das Ansprechen und Überleben unter Blinatumomab im Vergleich zu einer Chemotherapie erheblich gesteigert werden, und dies bei gleichzeitig signifikant besserer Verträglichkeit. Diese Ergebnisse führten in der Nutzenbewertung zu einem erheblichen Zusatznutzen (Verfahrensnummer 2021-08-01-D-703 (18)) und zur Empfehlung von Blinatumomab als chemotherapiefreie Standardtherapie als Teil der Konsolidierung vor alloHSZT in den deutschen Leitlinien (15).</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Des Weiteren legen die vielversprechenden Ergebnisse der Studie von van der Sluis et al. nahe, dass Blinatumomab nicht nur bei neu diagnostizierter, sondern auch bei rezidivierter ALL im Säuglingsalter von Nutzen ist. Obwohl die Studie ausschließlich Kinder im Erstlinientherapiesetting untersuchte, lassen sowohl der Wirkmechanismus von Blinatumomab als auch Ergebnisse bei älteren Kindern (> 1 Jahr) darauf schließen, dass eine Übertragung auf das ALL-Rezidiv möglich ist. Blinatumomab richtet sich gezielt gegen CD19-positive (CD19+) Leukämiezellen, welche auch bei einem Rezidiv in der Regel vorhanden sind (16). I. In der Studie zeigte sich Blinatumomab bei Säuglingen hervorragend verträglich und hoch wirksam in der Reduktion der MRD, einem entscheidenden prognostischen Faktor. Besonders bemerkenswert ist, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten bereits nach einer kurzen Therapiephase MRD-negativ wurde – ein Hinweis auf das ausgeprägte antileukämische Potenzial von Blinatumomab (16).• Darüber hinaus liegen aufgrund der extremen Seltenheit eines ALL-Rezidivs noch im Säuglingsalter nur sehr wenige, retrospektive Analysen zu dieser spezifischen Patientengruppe vor (2, 19, 20): Beispielsweise hat eine retrospektive Fallserie aus England bei 11 Säuglingen mit <i>KMT2A</i>-rearrangierter ALL bei Anwendung von 1 bis 2 Zyklen Blinatumomab eine ereignisfreie 3-Jahres-Überlebensrate nach allogener Stammzelltransplantation von 47 % und eine Gesamtüberlebensrate von 81 % gezeigt (21). Eine	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weitere retrospektive Fallserie aus Australien bei 9 Säuglingen mit <i>KMT2A</i>-rearrangierter ALL zeigte bei Anwendung von 1 bzw. 2 Zyklen Blinatumomab eine progressionsfreie Überlebensrate nach 2 Jahren von 15 % und eine 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 37 % (22).</p> <ul style="list-style-type: none">• Diese klinischen Beobachtungen untermauern die Annahme, dass Blinatumomab auch bei Rezidiven im Säuglingsalter eine gut wirksame Therapieoption darstellt. Insbesondere die Anwendung bei möglichst geringer Tumorlast, wie sie im Rahmen der Konsolidierungstherapie nach einer Reinduktions-Chemotherapie erreicht werden kann, erscheint dabei besonders vielversprechend.• Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist unabhängig von Alter, MRD-Status, Status des Philadelphia-Chromosoms (Ph-Status) und Behandlungsphase. Dies wurde von der European Medicines Agency (EMA) bestätigt, indem basierend auf pharmakokinetischen Modellen und den vorliegenden Sicherheitsdaten aus dem jahrelangen Einsatz von Blinatumomab in den bereits zugelassenen Indikationen ein positives Risiko / Nutzenprofil für Säuglinge ausgesprochen werden konnte.• Für die Therapie eines ALL-Rezidivs stehen in Deutschland Behandlungsempfehlungen im Rahmen eines nationalen Registers sowie ein internationales Behandlungsprotokoll zur Verfügung. Durch eine erneute Induktionstherapie wird eine zweite Remission angestrebt, gefolgt von einer alloHSZT (15). Damit würde die Anwendung von Blinatumomab erst nach einer	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ca. 3-monatigen Chemotherapie erfolgen (Induktion und 2 Blöcke Konsolidierung). Daraus ergibt sich eine extrem geringe Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind, dessen ALL noch im Säuglingsalter rezidiert, Blinatumomab erhält. In Deutschland sind dies jährlich weniger als ein Säugling < 1 Jahr.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die gute Verträglichkeit, das rasche und tiefe Ansprechen sowie die hohen Überlebensraten unter Blinatumomab bei neu diagnostizierter ALL im Säuglingsalter lassen die Annahme zu, dass Blinatumomab auch bei rezidivierter oder refraktärer ALL im Säuglingsalter gegenüber einer konventionellen Chemotherapie überlegen ist.</p> <p>Allerdings ist es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der zuvor anzuwendenden, ca. 3-monatigen Chemotherapie, sehr unwahrscheinlich, dass ein Säugling mit rezidivierter ALL überhaupt Blinatumomab erhält.</p> <p>Position von Amgen (Gesamtschau):</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz, vorangegangener pädiatrischer Nutzenbewertungen zu Blinatumomab und des hohen therapeutischen Bedarfs ergibt sich für Säuglinge mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL ein erheblicher Zusatznutzen, während sich für Säuglinge mit refraktärer ALL ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ergibt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es wird nachfolgend zu diesen Themen Stellung bezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> I. Definition und Evidenz zum Hochrisiko-Erstrezidiv bei Säuglingen II. Evidenz zu Säuglingen mit rezidivierender / refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Vortherapien oder nach allogener Stammzelltransplantation III. Weitere Aspekte 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. 7f.	<p>I) Definition und Evidenz zum Hochrisiko-Erstrezidiv bei Säuglingen</p> <p>G-BA Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1178):</p> <p><i>Inwieweit die für Säuglinge (< 1 Jahr) definierten Kriterien einer Hochrisikogruppe jenen in der Studie 20120215 für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr entsprechen, ist unklar.</i></p>	Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Hochrisikogruppe der Säuglinge mit der Hochrisikogruppe der pädiatrischen Patientinnen und Patienten ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre kann aufgrund der Aussagen klinischer Experten in der mündlichen Anhörung angenommen werden, dass eine hinreichende Vergleichbarkeit vorliegt. Die Experten führten diesbezüglich aus, dass ein Hochrisikorezidiv als ein

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Es wurden keine Daten für die Altersgruppe ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr für das vorliegende Anwendungsgebiet mit dem Dossier eingereicht. Inwiefern Studien zu Blinatumomab bei Säuglingen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet vorliegen, ist unklar. Stattdessen wird unter Bezug der im EPAR beschriebenen Extrapopulation von Expositionsdaten Bezug auf ein vorheriges Nutzenbewertungsverfahren für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr genommen (2021-08-01-D-703 [6,7,10]), wobei die Vergleichbarkeit der Hochrisikogruppen (Säuglinge < 1 Jahr vs. pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 1 Jahr) unklar ist. Es können daher im Rahmen dieser Nutzenbewertung keine Aussagen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Kinder mit einem sehr frühen Rezidiv (definiert als < 18 Monate nach Primärdiagnose) gelten gemäß BFM-SG / IntReALL Kriterien zur Risikostratifizierung als Hochrisiko-Gruppe (3, 4). Dies trifft somit für alle Säuglinge (Alter < 12 Monate) mit rezidivierender ALL zu.</p>	<p>Rezidiv innerhalb der ersten 18 Monate nach Diagnosestellung definiert ist und damit alle Rezidive im Säuglingsalter (bis maximal 12 Monate) per Definition Hochrisikorezidive sind. Im Ergebnis kann daher eine vergleichbare Therapiesituation zwischen Säuglingen und älteren pädiatrischen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet angenommen werden.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table><tr><td></td><td colspan="3">Immunphänotyp: B-Zell-Vorläufer-ALL</td></tr><tr><td></td><td>Extramedullär isoliert</td><td>Knochenmark kombiniert</td><td>Knochenmark isoliert</td></tr><tr><td>Sehr früh^a</td><td>HR</td><td>HR</td><td>HR</td></tr><tr><td>Früh^b</td><td>SR</td><td>SR</td><td>HR</td></tr><tr><td>Spät^c</td><td>SR</td><td>SR</td><td>SR</td></tr></table> <div>HR: Hochrisiko; SR: Standardrisiko ^a innerhalb von 18 Monaten nach Erstdiagnose ^b innerhalb von 6 Monaten nach Ende der vorangegangenen Chemotherapie ^c später als 6 Monate nach Ende der vorangegangenen Chemotherapie</div> <p>Auch in der Studie 20120215 konnten Säuglinge ab einem Alter von 28 Tagen eingeschlossen werden. Aufgrund der extremen Seltenheit eines ALL-Rezidivs im Säuglingsalter konnte jedoch kein Kind im Alter < 1 Jahr eingeschlossen werden, zumal vor Studieneinschluss eine ca. 3-monatige Chemotherapie erfolgte (Induktions- und 2 Blöcke Konsolidierungs-Chemotherapie).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>		Immunphänotyp: B-Zell-Vorläufer-ALL				Extramedullär isoliert	Knochenmark kombiniert	Knochenmark isoliert	Sehr früh ^a	HR	HR	HR	Früh ^b	SR	SR	HR	Spät ^c	SR	SR	SR	
	Immunphänotyp: B-Zell-Vorläufer-ALL																					
	Extramedullär isoliert	Knochenmark kombiniert	Knochenmark isoliert																			
Sehr früh ^a	HR	HR	HR																			
Früh ^b	SR	SR	HR																			
Spät ^c	SR	SR	SR																			

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Säuglinge mit ALL-Rezidiv gelten gemäß BFM-SG / IntReALL Kriterien als Hochrisiko-Gruppe. In der randomisiert kontrollierten Studie 20120215 hätten diese eingeschlossen werden können. Aufgrund der Seltenheit und des zeitlichen Therapieverlaufes bei einem ALL-Rezidiv im Säuglingsalter konnte jedoch kein Kind im Alter < 1 Jahr in die Studie eingeschlossen werden. Demnach liegt mit der Studie 20120215 Evidenz auf höchstem Niveau vor und die Ergebnisse aus der zugehörigen Nutzenbewertung sind auf Säuglinge mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Vorläufer-ALL übertragbar. Daraus ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Säuglinge mit Hochrisiko-Erstrezidiv und es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Vorlage weiterer Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	
S. 9	<p>II) Evidenz zu Säuglingen mit rezidivierter / refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Vortherapien oder nach allogener Stammzelltransplantation</p> <p>G-BA Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1177):</p> <p><i>Weitere pädiatrische Studien zum Einsatz von Blinatumomab bei rezidivierter oder refraktärer ALL werden im Dossier (Modul 4) nicht diskutiert.</i></p>	<p>Eine Übertragung des Zusatznutzens auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen ist aufgrund folgender Punkte weder von refraktären Patientinnen und Patienten im Alter von > 1 Jahr noch von Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv > 1 Jahr auf die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet möglich, was im Folgenden begründet wird: Für Säuglinge mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10	<p><i>Daten für die Altersgruppe < 1 Jahr der einarmigen Studie MT103-205 oder Angaben zur Sicherheit nach Zulassung von Blinatumomab wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet mit dem Dossier nicht eingereicht. In Modul 4 wurde die einarmige Studie RIALTO (siehe Tabelle 1) in der systematischen Literaturrecherche nicht herangezogen (gemäß EPAR wurden 6 Personen in der relevanten Altersgruppe eingeschlossen). In der NCCN-Leitlinie zur pädiatrischen ALL werden Ergebnisse zu einarmigen Studien zur Untersuchung von Therapiemöglichkeiten u. a. zur rezidierten oder refraktären B-ALL im Säuglingsalter beschrieben [12]. Es ist unklar, inwiefern andere möglicherweise geeignete Studien im Dossier nicht berücksichtigt wurden.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Es liegen keine prospektiven Studien vor, die spezifisch den Einsatz von Blinatumomab bei rezidivierter / refraktärer B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Vortherapien oder nach allogener Stammzelltransplantation im Säuglingsalter untersucht haben.</p> <p>Sowohl im EPAR als auch in der NCCN-Leitlinie wird die Studie von van der Sluis (s.o.) zum Einsatz von Blinatumomab bei neu</p>	<p>vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist, liegen keine klinischen Studien vor. Es sind lediglich Einzelfallberichte vorhanden. Die klinischen Daten der 9 Personen im Alter < 1 Jahr aus den einarmigen Studien MT103-205 und RIALTO der Literaturrecherche der EMA wurden nicht für die Nutzenbewertung vorgelegt. Die klinischen Experten haben in der mündlichen Anhörung ausgeführt, dass Hochrisikorezidive als Rezidive innerhalb der ersten 18 Monate nach Diagnosestellung definiert sind, womit alle Rezidive im Säuglingsalter (bis max. 12 Monate) per Definition Hochrisikorezidive sind. Diesbezüglich argumentiert der pharmazeutische Unternehmer, dass ein Rezidiv im Säuglingsalter aufgrund einer mehrjährigen Therapiedauer nahezu ausgeschlossen sei. Dieser Argumentation kann gefolgt werden, allerdings definiert das vorliegende Anwendungsgebiet die Therapiesituation einer Rezidivierung nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Somit liegt ein relevanter Unterschied zu der Therapiesituation des Hochrisiko-Erstrezidivs der PhCD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie vor. Im Ergebnis kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit von einer Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen ausgegangen</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diagnostizierter ALL beschrieben, die ein deutlich besseres Überleben als die bisherige Standardtherapie berichtet (16).</p> <p>In der NCCN-Leitlinie werden im Kapitel „<i>Management of R/R Infant ALL</i>“ zwei ältere, retrospektive Analysen zur rezidierten ALL im Säuglingsalter unter Chemotherapie allein zitiert, in denen Überlebensraten von 20,9 % bzw. 25,6 % berichtet werden (2, 19, 20).</p> <p>Im EPAR werden die Studien 20130320 (RIALTO) und MT103-205 aufgeführt, in die 6 bzw. 3 Säuglinge mit rezidivierter / refraktärer ALL eingeschlossen wurden; insgesamt erreichte nur ein Säugling eine komplette Remission und ein weiterer zeigte eine stabile Erkrankung. Aufgrund der geringen Fallzahl und der niedrigen Ansprechraten kommt das <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> der EMA zum Schluss, dass die Daten nur einen sehr begrenzten Aussagewert haben (23).</p> <p>Eine retrospektive Fallserie aus England bei 11 Säuglingen mit <i>KMT2A</i>-rearrangierter ALL hat bei Anwendung von 1 bis 2 Zyklen Blinatumomab eine ereignisfreie 3-Jahres-Überlebensrate nach alloHSZT von 47 % und eine Gesamtüberlebensrate von 81 % gezeigt (21). Eine weitere retrospektive Fallserie aus Australien bei 9 Säuglingen mit <i>KMT2A</i>-rearrangierter ALL zeigte bei Anwendung</p>	<p>werden. In Bezug auf refraktäre Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr verweist der pharmazeutische Unternehmer für eine Übertragung des Zusatznutzens auf die refraktären pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre der einarmigen, multizentrischen Studie MT103-205 aus dem entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren mit Beschluss vom 15. August 2019. Diesem lagen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zugrunde, jedoch war eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse insgesamt nicht möglich. Damit war eine quantitative Beurteilung von Effekten auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Demzufolge liegen aus dieser Nutzenbewertung keine Effekte vor, die auf refraktäre Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr übertragen werden könnten.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von 1 bis 2 Zyklen Blinatumomab eine progressionsfreie Überlebensrate nach 2 Jahren von 15 % und eine 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 37 % (22). Aufgrund des retrospektiven Charakters wurden diese kleinen Fallserien im Dossier nicht betrachtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es liegen keine prospektiven Studien vor, die spezifisch den Einsatz von Blinatumomab bei rezidivierter / refraktärer B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Vortherapien oder nach alloHSZT im Säuglingsalter untersucht haben. Dennoch kommt die EMA aufgrund der Daten aus pharmakokinetischen Modellen sowie den über nahezu ein Jahrzehnt gesammelten Sicherheitsdaten zu einer positiven Risiko / Nutzenabwägung für Säuglinge. Basierend auf dem Wirkmechanismus, dem bekanntem, gut beherrschbarem Sicherheitsprofil, dem Fehlen neuer Sicherheitsmeldungen und den Ergebnissen der pharmakokinetischen Modelle ist von einer ähnlichen Wirksamkeit von Blinatumomab unabhängig vom exakten Alter auszugehen. Somit sind die Ergebnisse aus dem Nutzenbewertungsverfahren des vorliegenden Anwendungsgebiets für Kinder ≥ 1 Jahr (Verfahrensnummer 2019-02-15-D-397) auf die Säuglinge übertragbar. Daraus ergibt sich ein nicht quantifizierbarer</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen für diese sehr vulnerable Patientenpopulation und schließt eine therapeutische Lücke.	
S. 8 bzw. S.7	<p>III) Weitere Aspekte</p> <p>Angabe der KOF unter 0,4 m² in der Fachinformation</p> <p>IQWiG Bewertung (Vorgangsnummern 2025-03-01-D-1177 und 2025-03-01-D-1178):</p> <p><i>In der Tabelle der Fachinformation mit Angaben zur Anzahl an benötigten Durchstechflaschen von Blinatumomab in Abhängigkeit der KOF ist die ermittelte KOF von 0,36 m² nicht aufgeführt. Laut Fachinformation wurde die Sicherheit der Anwendung von Blinatumomab bei einer KOF von weniger als 0,4 m² nicht nachgewiesen.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bislang erhält die Fachinformation keine Angaben zur KOF unter 0,4 m². Diese Angaben werden in einer für den Juli 2025 geplanten</p>	<p>Der Verbrauch richtet sich für pädiatrische Patientinnen und Patienten < 45 kg nach der Körperoberfläche. Für die Berechnungen werden die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße für unter 1-Jährige gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 zugrunde gelegt⁵. Es ergibt sich daraus eine Körperoberfläche von 0,36 m².</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zulassungsänderung für die KOF unter 0,4 m ² erweitert. Die o.g. Fußnote zum fehlenden Nachweis der Sicherheit und Anwendung wird dabei gelöscht.	
S. 10	<p>Stationärer Aufenthalt von Säuglingen mit Hochrisiko-Erstrezidiv IQWiG Bewertung (Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1178):</p> <p><i>Die Fachinformation macht keine konkreten Angaben zu der Länge eines stationären Aufenthalts für die hier betrachtete Patientengruppe mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Fachinformation wird für die Behandlung der B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein stationärer Aufenthalt für die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen. Diese Empfehlung gilt für Erwachsene als auch pädiatrische Patientinnen und Patienten im Rahmen der Konsolidierungstherapie (14).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. National Comprehensive Cancer Network 2025. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1496> [Abgerufen am: 17.06.2025]
2. Driessen EM, de Lorenzo P, Campbell M , et al. 2016. Outcome of relapsed infant acute lymphoblastic leukemia treated on the interfant-99 protocol. Leukemia. 30(5): 1184-7. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.246>
3. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C , et al. 2021. 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(9): 843-54. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0987>
4. Parker C, Waters R, Leighton C , et al. 2010. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. Lancet. 376(9757): 2009-17. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62002-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62002-8)
5. Bartram CR, Schrauder A, Köhler R, Schrappe M 2012. Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment. Dtsch Arztebl Int. 109(40): 652-8. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2012.0652>
6. Carroll WL, Hunger SP 2016. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Pediatr. 28(1): 12-8. <http://dx.doi.org/10.1097/mop.0000000000000293>
7. Ceppi F, Giovanni C, Antonella C , et al. 2015. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. Expert Review of Hematology. 8(1): 57-70. <http://dx.doi.org/10.1586/17474086.2015.978281>
8. Hunger SP, Mullighan CG 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 373(16): 1541-52. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1400972>
9. Martin A, Morgan E, Hijiya N 2012. Relapsed or refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia: current and emerging treatments. Paediatr Drugs. 14(6): 377-87. <http://dx.doi.org/10.2165/11598430-000000000-00000>
10. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J , et al. 2016. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. Haematologica. 101(1): 68-76. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2015.131680>
11. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF , et al. 2010. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. J Clin Oncol. 28(15): 2625-34. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.27.0421>
12. Yiallourous M, Henze G, Möricke A, Escherich G 2025. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) – Kurzinformation. URL: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinfo12052025_2_ger.pdf [Abgerufen am: 17.06.2025]

13. Schrappe M, Möricke A, Attarbaschi A , et al. 2018. Leukämien und Lymphome. In: Niemeyer, C., Eggert, A., editors: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg. 2018: 267-357
14. Amgen GmbH 2025. BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung.
15. AWMF 2021. Akute lymphoblastische Leukämie - ALL - im Kindesalter. Version 05_2021. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf [Abgerufen am: 16.11.2021]
16. van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS , et al. 2023. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 388(17): 1572-81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2214171>
17. Bartram J, Ancliff P, Vora A 2025. How I treat infant acute lymphoblastic leukemia. Blood. 145(1): 35-42. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023023154>
18. G-BA 2022. 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, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥1 und <18 Jahre).
19. National Comprehensive Cancer Network 2025. Acute Lymphoblastic Leukemia. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail> [Abgerufen am: 17.06.2025]
20. Tomizawa D, Koh K, Hirayama M , et al. 2009. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. Pediatr Blood Cancer. 52(7): 808-13. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21975>
21. Clesham K, Rao V, Bartram J , et al. 2020. Blinatumomab for infant acute lymphoblastic leukemia. Blood. 135(17): 1501-4. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019004008>
22. Sutton R, Pozza LD, Khaw SL , et al. 2021. Outcomes for Australian children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia treated with blinatumomab. Pediatr Blood Cancer. 68(5): e28922. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.28922>
23. European Medicines Agency 2024. Assessment report Blincyto.

5.2 Stellungnahme des vfa

Datum	23.06.2025
Stellungnahme zu	Blinatumomab (Blincyto)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juni 2025 eine Nutzenbewertung zu Blinatumomab (Blinicyto) von Amgen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Blinatumomab ist unter anderem zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patient:innen im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Der G-BA sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Laut G-BA-Geschäftsstelle kann keine Aussage zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit getroffen werden. Die vorgelegten Daten zur Extrapolation werden nicht herangezogen. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung</p> <p>Im bewerteten Anwendungsgebiet könne laut G-BA-Geschäftsstelle keine Aussage zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit getroffen werden. Die vorgelegten Daten zur Extrapolation werden nicht herangezogen. Insgesamt ist bei diesem Verfahren erneut kritisch zu hinterfragen, ob das AMNOG-Verfahren den Besonderheiten der Studiendurchführung in einer sehr seltenen, pädiatrischen Population gerecht wird.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Blinatumomab(D-1177 + D-1178 + D-1179)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Juli 2025

von 15:13 Uhr bis 16:27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Friederich

Frau Dr. Schrom

Herr Dr. Rieth

Herr Dr. Schill

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)**:

Frau Dr. Gökbüget

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. Cario

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Pfitzer

Herr Rabel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Spirius

Herr Dr. Kaulfuss

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau von Salisch

Frau Merens

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:13 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist zwar zwei Minuten vor der Zeit, aber ich glaube, wir können beginnen, weil ich sehe, die relevanten Teilnehmerinnen und Teilnehmer scheinen da zu sein, relevant dergestalt, dass sie Stellungnahmen abgegeben haben. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Blinatumomab.

Wir haben drei Dossiers, über die wir jetzt gemeinsam sprechen, weil zwei in der Versorgung eher von untergeordneter Bedeutung mit kleinen Patientenzahlen sind. Wir haben das Dossier 1177, das ist die rezidierte oder refraktäre B-Zell-ALL zwischen einem Monat bis unter einem Jahr und nach mindestens zwei Vortherapien oder nach allogener Stammzelltransplantation. Hierzu haben wir eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller und des pharmazeutischen Unternehmers.

Dann haben wir das Dossier 1178, das ist auch die B-Zell-ALL, Hochrisikoerstreizidiv über einen Monat bis unter einem Jahr. Hierzu haben wir ebenfalls eine Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers und des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Als drittes haben wir das Dossier 1179. Das sind die Erwachsenen mit neu diagnostizierter PH-negativer CD19-positiver ALL als Konsolidierungstherapie. Hier haben wir wieder den pharmazeutischen Unternehmer, der sich mit einer Stellungnahme auf die allen drei Dossiers zugrunde liegende Bewertung der Fachberatung Medizin vom 2. Juni bezieht. Ebenso haben sich der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und das German Multicenter Study Group ALL, also GMALL, hierzu verhalten sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, MSD Sharp & Dohme und Pfizer Pharma GmbH. Wir machen das aber, wie gesagt, jetzt im Rahmen einer Anhörung.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Amgen müssten anwesend sein Frau Friederich, Frau Dr. Schrom, Herr Dr. Rieth und Herr Dr. Schill, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Dr. Gökbüget und Herr Professor Dr. Wörmann – Fragezeichen, eben war er noch da –, für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Professor Dr. Cario, für MSD Sharp & Dohme Frau Pfitzer und Herr Rabel, für Pfizer Pharma Frau Spirius und Herr Dr. Kaulfuss, für AstraZeneca Frau von Salisch und Frau Merens sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Ich frage noch einmal: Herr Wörmann, sind Sie mittlerweile anwesend? – Nein.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort. Wer macht das? – Herr Dr. Rieth, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir von Amgen an dieser Stelle erneut auf die aus unserer Sicht wichtigsten Aspekte von Blinatumomab bei der akuten lymphatischen Leukämie eingehen dürfen. Wir möchten uns gerne als Team vorstellen: Frau Friederich leitet den Bereich Market Access, Frau Dr. Schrom vertritt ebenfalls die Abteilung Marktzugang und war für das Dossier verantwortlich. Herr Dr. Schill ist für die medizinischen Aspekte zuständig, und mein Name ist Dr. Achim Rieth. Ich leite die medizinische Abteilung Hämatologie, Onkologie bei Amgen hier in München.

Thema der heutigen Anhörung, Sie haben es gesagt, Herr Professor Hecken, sind drei Indikationserweiterungen für Blinatumomab, sowohl für Säuglinge als auch für Erwachsene.

Für die Säuglinge, wie Sie es ausgeführt haben, handelt es sich um Ergänzungen bereits durch den G-BA bewerteter Indikationen, weshalb wir uns im Folgenden auf das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ALL fokussieren wollen.

Für das Ausmaß des Zusatznutzens wollen wir gerne folgende Aspekte hervorstellen: Erstens. Welcher therapeutische Bedarf besteht bei diesen Patientinnen und Patienten? Zweitens. Welche Ergebnisse hat die Zulassungsstudie E1910 gezeigt? Warum glauben wir, dass Blinatumomab einen erheblichen Zusatznutzen bringt?

Zuerst zum therapeutischen Bedarf: Die ALL ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung. Die Behandlung erfolgt mit einer sehr intensiven Multichemotherapie, die sich über insgesamt etwa zweieinhalb Jahre erstreckt. Die Therapie gliedert sich in mehrere Phasen: Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Bei Betroffenen mit bestimmten prognostischen Risikofaktoren oder bei schlechtem Ansprechen ist zudem oft noch eine allogene Stammzelltransplantation erforderlich.

Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten kann mit dieser Therapie geheilt werden. Die Behandlung ist jedoch häufig mit schwerwiegenden Folgen verbunden. Das größte Risiko der intensiven Multichemo besteht in einer ausgeprägten Knochenmarktoxizität, die zu lebensbedrohlichen Infektionen führen kann. Eine weitere Intensivierung dieser Chemotherapie ist daher nicht möglich.

Die Immuntherapie mit Blinatumomab bietet eine hochwirksame Ergänzung zur Chemotherapie. Als bispezifischer T-cell-Engager führt Blinatumomab die körpereigenen T-Zellen an die resistenten Tumorzellen heran, sodass diese vom Immunsystem erkannt und zerstört werden. Das Ziel der Therapie der ALL ist die Heilung. Es gilt, unbedingt ein Rezidiv zu vermeiden; denn kommt es zu einem Rezidiv bei der ALL, verschlechtert sich die Prognose dramatisch. Das mediane Überleben beträgt dann nur noch wenige Monate, und nur etwa jeder fünfte Patient bzw. Patientin kann langfristig überleben.

Nun zu den Ergebnissen der Phase-III-Zulassungsstudie E1910: Diese Studie hat die Kombination von Blinatumomab mit einer Multichemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Multichemotherapie untersucht. Bei dieser Studie handelt es sich um eine vom NCI gesponserte, nichtkommerzielle Studie der Studiengruppe ECOG-ACRIN, einer renommierten amerikanischen Studiengruppe in der Onkologie. Diese randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie E1910 lieferte qualitativ hochwertige Daten, die sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Blinatumomab führte zu einer erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Bei zusätzlicher Gabe von Blinatumomab lebten nach fünf Jahren noch 79 Prozent aller Patientinnen und Patienten und sind mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt, gegenüber nur 58 Prozent unter alleiniger Chemotherapie. Jeder fünfte Erkrankte überlebte somit zusätzlich durch Blinatumomab.

Die Hazard Ratio liegt bei beeindruckender 0,47, ein Wert, der nur sehr selten, extrem selten in der Hämatookologie erreicht wird. Ähnliche Ergebnisse gibt es auch für das rezidivfreie Überleben zu berichten. Darüber hinaus zeichnet sich die Anti-CD19-Immuntherapie mit Blinatumomab dadurch aus, dass sie in der Regel gut verträglich und weitestgehend ambulant durchführbar ist. Zudem besteht in Deutschland mittlerweile eine langjährige klinische Erfahrung mit Blinatumomab.

Zusammenfassend lässt sich daher sagen: Die Hinzugabe von Blinatumomab zur Konsolidierungstherapie erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ALL verlängert signifikant und klinisch relevant das Überleben und ist neuer Therapiestandard. Der hohe Stellenwert von Blinatumomab im klinischen Versorgungsalltag wird auch durch die Aufnahme in zahlreiche nationale und internationale Leitlinien und Therapieempfehlungen, wie zum Beispiel in das deutsche GMALL-Therapieregime, die europäische ESMO-Leitlinie, in

die Empfehlungen des European LeukemiaNet und die amerikanische NCCN-Leitlinie untermauert. Aus unserer Sicht ist der Zusatznutzen daher als erheblich einzustufen. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich jetzt auf Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Rieth. – Ich beginne mit der Konsolidierungstherapie, also mit den Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter lymphatischer Leukämie im Rahmen einer Konsolidierungstherapie. Meine Frage an die Kliniker: Die Zulassung, ich habe es vorgetragen, umfasst Erwachsene ohne Altersbeschränkung. Wir sehen in der pivotalen Studie E1910, die von Herrn Rieth erwähnt wurde – er hat gesagt, dass sie nicht vom Unternehmer gesponsert wurde –, dass nur Erwachsene zwischen 30 und 70 Jahren eingeschlossen wurden. Deshalb die naheliegende Frage, inwieweit die Studienergebnisse auch auf Patientinnen und Patienten unter 30 bzw. über 70 Jahre übertragen werden können.

Mich interessiert auch, ob Sie uns darstellen können, welchen klinischen Stellenwert der MRD-Status in der Therapieentscheidung zur Konsolidierung bei der neu diagnostizierten ALL hat. – Also zum einen die Übertragbarkeit und dann der Stellenwert des MRD-Status. Wer könnte uns dazu etwas sagen? – Frau Gökbüget, bitte.

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Vielen Dank für die Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. Die Problematik der Altersgrenzen tritt bei der ALL immer wieder auf. Die Entscheidung für solche Altersgrenzen ist nach meiner Meinung mehr oder weniger arbiträr entstanden. In den USA hatte man zum damaligen Zeitpunkt, als die Studie gestartet wurde, gerade diese Diskussion junge Erwachsene, Erwachsene, Adoleszente. Diese Definition hat sich lange durch verschiedene Substanzen durchgezogen. Damals gab es bis zu 30 Jahre eine andere Studie. Deshalb hat man diese Altersgrenze gesetzt. Über 70 Jahre ist es wahrscheinlich der zugrunde gelegten Chemotherapie anzurechnen, die für ältere Patienten nicht designiert war.

Das Grundprinzip der zusätzlichen Wirksamkeit von Blinatumomab als bispezifischer Antikörper mit völlig unterschiedlichem Wirkmechanismus als die Chemotherapie ist meiner Meinung nach agnostisch. Egal, welcher Chemotherapie-Backbone oder welche Altersgruppe zugrunde liegt, kann man das meiner Meinung nach unabhängig als auf alle Altersgruppen übertragen.

Wir hatten, die Pädiater werden das vielleicht bestätigen, gehofft, dass es in der kindlichen Population auch zu der Zulassung kommt, was dann nicht erfolgt ist. Selbst da hätten wir einen Sinn darin gesehen, diese Zulassung zu bekommen.

Der zweite Punkt war MRD. Oder soll ich kurz stoppen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, MRD. Ich hätte sonst Herrn Cario sofort wegen der Kinder gefragt. Aber machen Sie auch die MRD, bitte.

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Diese Studie bezog sich ausschließlich auf Patienten, die nach der initialen Induktion und Konsolidierung MRD-negativ waren. Das ist im Grunde die Patientenpopulation, bei der wir noch eine Datenlücke hatten. Bei MRD-positiven Patienten hat Blinatumomab schon lange Eingang in die Firstline gefunden. Hier war die Frage: Bringt es auch bei relativ niedriger Tumormasse etwas? Es gab auch biologische Fragen, ob es sinnvoll ist, ob zum Beispiel die Stimulation der T-Zellen erfolgt, wenn die Leukämiebelastung so niedrig ist. Das hat diese Studie eindeutig bestätigt.

Deshalb halte ich diese Integration im Grunde bei allen Patienten für sinnvoll. Das haben wir in Deutschland auch so umgesetzt, unabhängig vom MRD-Niveau. Das ändert aber nichts daran, dass Patienten, die im MRD-positiven Setting Blinatumomab bekommen, trotzdem noch Hochrisikopatienten sind, weil sie auf die Chemotherapie schlecht angesprochen haben, während die anderen Patienten, die MRD-negativ sind, im Wesentlichen weiter im Standardrisiko bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Cario vielleicht zu den Kindern und damit auch zu der Population der insgesamt unter Dreißigjährigen, wobei mit 29 das Kindsein ein Ende gefunden hat.

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Ich kann es ergänzen: Die Zulassung war aufgrund der ACRIN-E1910-Daten auch für Kinder beantragt worden. Das war abgelehnt worden. Leider kamen erst wenige Wochen später die Ergebnisse einer Studie bei Kindern, der COG AALL1731-Studie. Die Studie hat untersucht, ob Patienten, die a priori ein gutes Risikoprofil haben, nämlich die NCI-Standardrisikopatienten, also Kinder im Alter von 1 bis 10 Jahren, mit unter 50.000 Leukozyten bei Diagnosestellung, von zusätzlichen Blöcken Blinatumomab zur Chemotherapie profitieren würden, wenn sie in der mittleren oder Hochrisikogruppe sind.

Diese Studie wurde bei einer Interimsanalyse nach zweieinhalb Jahren bereits abgebrochen, weil die Überlegenheit des Blinatumomab- plus Chemoarms gegenüber dem Chemoarm alleine so hoch war, dass nicht zu erwarten war, dass sich das noch irgendwann ändert. Nur um eine Größenordnung zu nennen: Hier gab es eine Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens von 88 Prozent auf 96 Prozent. Selbst in diesem extrem hohen Niveau schafft die Gabe von Blinatumomab zusätzlich zur Chemotherapie einen deutlichen Sprung in der Reduktion von Rezidiven.

Leider lag diese Studie bei der Antragstellung bei der EMA noch nicht vor, sodass die Indikation für Kinder in der Erstlinientherapie erst einmal abgelehnt worden war. Wir sehen trotzdem genug Evidenz und das Kompetenzzentrum Onkologie in Düsseldorf ebenso, dass auch wir empfehlen, Kindern, die in der mittleren oder Hochrisikogruppe sind, nach unseren Therapiekonzepten ebenfalls zusätzlich Blinatumomab-Kurse zu geben. Das ist unsere Einschätzung, sodass wir im Prinzip bei 1 bis 17 oder sogar 0 bis 17 sind, und dann ist die Lücke bis 30. Aber alles andere ist mittlerweile gefüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, danke schön. – Frau Gökbüget hat sich noch einmal gemeldet.

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Ich wollte etwas zu der Lücke sagen. Vielen Dank für den Hinweis. Diese Lücke ist durch nichts zu begründen, und auch in der praktischen Versorgung wäre das absolut nicht umsetzbar; denn alle Patienten zwischen 18 und circa 55 Jahren werden nach einem Basis-Chemotherapie-Protokoll behandelt und ab 55 Jahren nach einem anderen Chemotherapie-Protokoll für ältere Patienten. Das ist der Versorgungsstandard hier. Ich würde eher umgekehrt sagen: Wenn man keinen klaren Grund hat, warum es bei Jüngeren nicht wirken sollte, und das zeigen die Daten, die Herr Cario genannt hat, dann sollte man es auf jeden Fall für alle Altersgruppen anbieten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung bezogen auf die ab 18- bis Neunundzwanzigjährigen. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, hat sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer – die an die Fachgesellschaften hatten Sie schon adressiert, Professor Hecken – zur Erwachsenen-Studie, also zur First-Line-Studie. Beide Fragen sind zu Safety-Daten. Sie haben im Dossier lediglich die relativen Risiken, nicht jedoch die Time-to-Event-Analysen zu den schweren UE CTCAE 3/4 vorgelegt. Es gab eine längere Therapiedauer im Blinatumomab-Arm, geplant, die de facto Therapiedauer lag auch nicht vor. Dadurch würde man eine Verzerrung zu Ungunsten des länger beobachteten Armes erwarten. Da können mehr Ereignisse auftreten. Können Sie hier Time-to-Event-Auswertungen nachreichen? Haben Sie die? – Das war die erste Frage. Es kommen dann noch mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schrom hat sich dazu gemeldet. Bitte schön.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Bezüglich der Time-to-Event-Analysen: Wie im Eingangsstatement erwähnt, wurde diese Studie nicht von Amgen geplant, sondern von der ECOG-ACRIN-Studiengruppe. Das heißt, wir hatten in dem Sinne keinen Einfluss auf die Datenerhebung.

Deshalb konnten wir auch die Sicherheit nicht wie üblich mit Time-to-Event-Analysen auswerten und haben durch die Darstellung der Effektschätzer, wie wir es im Dossier getroffen haben, die bestmögliche Approximation durchgeführt. Wir haben uns auf den Step 3, die für uns relevante Phase, bezogen. Die deskriptiven Ergebnisse zu Step 4, der schon der Erhaltungstherapie entspricht, sind deskriptiv noch im CSR zu finden.

Nichtsdestotrotz, auch wenn wir die gewohnten Analysen so nicht vorlegen konnten, weil uns die Time-to-Event-Analysen nicht möglich sind zu berechnen, ist die wichtigste Erkenntnis aus der Studie, dass wir keine neuen Nebenwirkungen oder keine sicherheitsrelevanten Ereignisse beobachtet haben, die wir noch nicht kennen, und sich damit das Nebenwirkungsprofil, das für Blinatumomab seit vielen Jahren bekannt ist, bestätigt. Die Sichtweise wurde in dem Sinn auch von der EMA bestätigt, die im Rahmen der Indikationserweiterung die E1910 inklusive einem gesamten Studienpaket zur Sicherheit aus fünf Studien bewertet hat und damit zu einer positiven Nutzen-Risikoabschätzung kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schrom. – Jetzt eine Frage an Frau Rissling: Haben Sie zu diesem Komplex eine Anmerkung oder einen anderen Komplex? Dann würde ich Frau Müller weiterfragen lassen, sonst würde ich Sie jetzt drannehmen.

Frau Dr. Rissling: Ich habe sowohl Fragen zur Sicherheit, aber auch zu anderen Aspekten. Ich würde sonst auch erstmal Frau Müller lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Rissling: Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Sie haben wieder das Wort.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine klinische Frage, aber die stelle ich zurück. Das betrifft eine der beiden pädiatrischen Indikationen. – Die nächste Frage ist mehr eine Interessensfrage. Sie haben klargestellt, weil es eine wissenschaftsgetriebene Studie ist, hatten Sie keinen Zugriff auf die Rohdaten und konnten diese Time-to-Event-Auswertungen für die schweren UE nicht vorlegen. Nun haben Sie auch keine Auswertungen zu den SUE vorgelegt. Die vollständige Erhebung aller UE war nicht vorgesehen, nur die schweren UE und die Adverse Events of Special Interest in dieser Studie. Jetzt ist meine Interessensfrage: In der EU ist man verpflichtet, SUSAR zu melden. Um SUSAR zu melden, muss man vollständig alle UE und damit auch Schweregrade also SUE usw. erheben. Nun ist die Studie nicht in der EU durchgeführt worden, sondern in den USA, Kanada und Israel, wenn ich das richtig entsinne. Sind die Regularien da anders? Gibt es da keine Verpflichtung? Diese Verpflichtung gilt unabhängig davon, ob das eine Pharma-gesponserte war oder eine wissenschaftsgetriebene Studie bei uns ist. Wissen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): In den USA gibt es das sogenannte Expedited Reporting Adverse Event System. Das ist wahrscheinlich so etwas Ähnliches, Vergleichbares wie die SUSAR, und mit diesem etablierten regulatorischen Mechanismus wird in den USA versucht, Nebenwirkungen, die vielleicht noch nicht bekannt sind, möglichst schnell zu erfassen. Genau dieses Erfassungssystem wurde auch in der Studie E1910 angewendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das kann man dann nicht entsprechend übertragen.

Herr Dr. Schill (Amgen): Eins zu Eins lässt es sich wahrscheinlich nicht übertragen, aber wie Frau Schrom gesagt hat, nichtsdestotrotz fanden sich keine neuen Sicherheitssignale zu Blinatumomab. Diese Events von besonderem Interesse waren separat erhoben worden, unter anderem insbesondere das neurologische Ereignis und Zytokin-Freisetzungssyndrome, also zwei bekannte Nebenwirkungen von Blinatumomab, die gesondert ausgewertet wurden. Darüber hinaus gab es in der Studie keine Nebenwirkungen, die nicht bekannt gewesen wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schill. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Okay, dann muss ich das so hinnehmen. Dann ist es eine andere Kategorisierung, und wir können die so direkt nicht übertragen. Adverse Events of Special Interest ist mir klar, aber wir ziehen primär die Gesamtraten für unsere Bewertungen heran.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Wir machen zunächst hier weiter. Die beiden anderen Anwendungsgebiete für die Kinder, Frau Müller, machen wir danach am Schluss. Sonst geht es im Protokoll kreuz und quer. Einverstanden? Okay. – Frau Rissling, Fb Med.

Frau Dr. Rissling: Ich habe noch Fragen zur Sicherheit. Zum einen ist es so: Sie haben die Behandlungszeiten für die Konsolidierungsphase angegeben, also die theoretischen gemäß Protokoll. Hier hat sich im Interventionsarm eine um circa 5,5 Monate längere Behandlungszeit ergeben. Auch in den Expositionsdaten, die Sie in der Stellungnahme nachgereicht haben, findet sich ein Unterschied von im Median drei Zyklen. Nun ist es aber so, dass die tatsächlichen Behandlungszeiten bzw. Beobachtungszeiten sowohl für die Konsolidierungsphase als auch für die Erhaltungsphase nicht vorliegen. Ich wollte fragen, ob Sie hierzu Angaben machen bzw. diese nachreichen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann vom pU dazu etwas sagen? – Frau Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Wir haben die Exposition mit der Studienmedikation nachgereicht. Das ist das, was wir für die Stellungnahme einreichen konnten. Weiterführende Analysen liegen uns im Datenpaket momentan nicht vor, dass wir dazu noch weitere Auswertungen durchführen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Das heißt, Sie können die Behandlungszeiten nicht noch einmal nachrechnen. Wenn ich das richtig verstehe, werden bei diesen Expositionsangaben zum Beispiel Behandlungsunterbrechungen oder Ähnliches nicht berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Aktuell können wir das nicht nachreichen. Laut Studienbericht liegt vor, dass die Behandlungszeiten in den verschiedenen einzelnen Chemotherapie-Wirkstoffen erhoben wurden. Die einzelnen Wirkstoffe wurden erhoben. Die aufzusummieren, können wir aktuell nicht nachreichen. Dafür haben wir die Daten nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Rissling: Sowohl für Step 3 und Step 4 nicht. Für die Erhaltungsphase ist das auch nicht möglich?

Frau Dr. Schrom (Amgen): Das betrifft die gesamte Studie. Die wurden konform erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Schill hat sich auch dazu gemeldet. Bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): Wichtig zu ergänzen ist, dass die Gesamtbehandlungszeit in beiden Armen genau gleich lang war. Die Konsolidierungsphase war im Blinatumomab-Arm länger, dafür war die Erhaltungsphase im Chemotherapie-Arm länger. Insofern war die Gesamtbehandlungszeit identisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Ich muss kurz nachfragen: Für die Erhaltungsphase waren die Behandlungszeiten ähnlich, also könnte man da vielleicht die relativen Risiken erhalten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schill oder Frau Schrom?

Herr Dr. Schill (Amgen): Nein, wie Frau Schrom gesagt hat, die sind nicht verfügbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Okay, danke schön. Ich habe dann noch zwei andere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darf ich an der Stelle unterbrechen? Frau Müller, Sie haben sich dazu gemeldet. Haben Sie zu diesem Komplex noch etwas? Ansonsten würde ich Frau Rissling weitermachen lassen, danach Frau Krumbiegel und dann wieder Sie. Geht es bei Ihnen konkret um diese Frage?

Frau Dr. Müller: Ja, es geht konkret um diese Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Müller: Habe ich Sie richtig verstanden? Ich bin eigentlich davon ausgegangen, geplant war für die Konsolidierung eine wesentlich längere Behandlungsdauer im Blinatumomab-Arm, was sich dadurch erklärt, dass wir alternierend acht Zyklen haben, Blinatumomab und Chemotherapie und gegenüber im Vergleichsarm vier Zyklen. Sie sagen jetzt, in der Erhaltungstherapie ist es andersherum. Die ist deutlich länger im Vergleichsarm. Können Sie dazu vielleicht noch ein, zwei Dinge sagen? War das so geplant?

Herr Dr. Schill (Amgen): Ja, genau, Frau Müller, das war genauso geplant. Die Dauer, die Gesamtbehandlungsdauer ab Intensivierungsphase war über zweieinhalb Jahre geplant, ab Intensivierungstherapie. Demzufolge waren die Therapien unterschiedlich lang, die Konsolidierungsphase länger im Blinatumomab-Arm und umgekehrt länger die Erhaltungsphase im Chemotherapie-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schill. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet.

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt wieder zurück zu Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Ich habe noch eine Frage zur Sicherheit, nämlich zur Operationalisierung. Könnten Sie diese noch einmal erläutern? Es sollten nicht alle unerwünschten Ereignisse unabhängig des Schweregrads vollständig erhoben werden, sondern auch die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und, wenn ich das richtig verstanden habe, auch unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Dürfte ich nachfragen, was genau die Frage zum Abbruch der Studienmedikation ist. Geht es nach der Vollständigkeit?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Ja, genau.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Okay. – Wie wir bereits festgehalten haben, ist das eine Studie der Studiengruppe ECOG-ACRIN. Allerdings ist das eine sehr renommierte Studiengruppe in den USA. Zusätzlich wurde diese Studie vom NCI gesponsert. Das NCI legt on top zu den Auswertungsanforderungen von ECOG-ACRIN seine eigenen Anforderungen darüber.

Das heißt, die hatten noch ein eigenes Berichtsverfahren, in dem unter anderem diese Expedited Reporting Adverse Event genannt plus die Therapieabbrüche inklusive Angabe des Grundes dokumentiert werden mussten. Wir gehen damit davon aus, dass aufgrund der Kooperation ECOG-ACRIN plus NCI nach dem höchsten Standard dokumentiert wurde. Das wurde im Endeffekt von EMA und FDA bestätigt, die diese Studie als Basis der Zulassung herangezogen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schrom. – Frau Rissling, bitte.

Frau Dr. Rissling: Aber das heißt trotzdem, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nicht vollständig in beiden Behandlungsarmen für die Studie erfasst worden sind. Oder wie kann ich das verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schrom.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Wie ich es gesagt habe. Was uns vorliegt, ist, dass nach höchstem Standard dokumentiert wurde. Ob das eine hundertprozentige Vollständigkeit ist, das können wir im Nachhinein nicht mehr einsehen. Wir gehen allerdings davon aus, dass die Daten valide genug sind, wie von den Zulassungsbehörden bestätigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Danke schön. Ich mache mit der nächsten Frage weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Rissling: Ich habe eine Frage zu Blinatumomab im Kontrollarm. Sie haben angegeben, dass 25 Prozent im Kontrollarm Blinatumomab außerhalb des Protokolls erhalten haben. Als häufigsten Grund geben Sie in der Stellungnahme MRD-Positivität an. Meine Frage wäre: Können Sie weitere Gründe für den Erhalt von Blinatumomab nennen? Wie hoch war der Anteil an Personen in der Konsolidierungsphase, Erhaltungsphase, aber auch Follow-up?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schill, bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): Im Chemotherapiearm haben 25 Prozent der Patienten als Folgetherapie Blinatumomab erhalten, und zwar aus dem Grund, dass davon auszugehen ist, dass diese Patienten entweder MRD-positiv waren oder noch schlimmer vielleicht sogar ein Vollrezidiv hatten. Blinatumomab war in den USA kurz nach Beginn der Studie bei der rezidivierenden ALL, also ab Ende 2014, und auch bei der MRD-positiven ALL ab 2018 zugelassen. Diese Anwendung ist zulassungskonform erfolgt. Umso beeindruckender ist es, dass trotz dieser 25 Prozent der Patienten, die Blinatumomab als Folgetherapie erhalten hatten – diese Patienten hatten diese sehr schlechte Prognose, da sie rezidiert oder schon MRD-positiv waren, was ein ganz schlechter Prognosefaktor ist –, dieser 20-prozentige Überlebensvorteil, der trotzdem im Blinatumomab-Arm erreicht wurde, obwohl 25 Prozent der Patienten im Kontrollarm Blinatumomab erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Vielen Dank. Haben Sie, ich sage einmal, eine deskriptive Auswertung zum Blinatumomab-Einsatz im Kontrollarm?

Herr Dr. Schill (Amgen): Deskriptiv liegt uns das, denke ich, nicht vor. Aber es gibt keinen anderen Grund als ein Rezidiv oder eine MRD-Positivität, weshalb diese Patienten hätten Blinatumomab erhalten sollen.

Frau Dr. Rissling: Vielen Dank. Dann eine letzte Frage: Ich denke, das geht relativ schnell. Sie haben in der Stellungnahme Angaben zur Begleitmedikation, zur Prävention einer Graft-versus-host disease nach einer Stammzelltransplantation gemacht. Liegen vollständige Angaben für beide Behandlungsarme für alle Patienten vor, die ab Step 3 in die Studie aufgenommen worden sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): Ihre Frage ging nach der Vollständigkeit, wie viele Patienten eine allogene Transplantation erhielten? Diese Angaben haben wir, glaube ich, im Dossier geliefert.

Frau Dr. Rissling: Nein, Sie haben nur diese Angaben geliefert. Aber meine Frage war, ob Sie vollständige Angaben zur Begleitmedikation für die gesamte Studienpopulation haben, für alle Patienten ab Step 3?

Herr Dr. Schill (Amgen): Das war die Investigator-Sponsored-Study. Das war im Rahmen dieser Studie, in der sehr viel Begleitmedikation erfolgte, im Rahmen der ALL-Therapie, die sich über zweieinhalb Jahre hinzieht mit viel Nebenwirkungen der Chemotherapie, mit wahnsinnig viel Begleittherapie, die allein für die Nebenwirkungen der Chemotherapie obligat praktisch

immer dazugegeben wird, von der Studiengruppe im Rahmen dieser Investigator-Sponsored-Study so nicht vorgesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Danke schön. Ich habe vorerst keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Krumbiegel vom GKV-SV.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir haben einige Fragen an den pU und eine an die Kliniker. Ich würde mit den Fragen an den pU beginnen. Unsere erste Frage bezieht sich auf die Patientenzahlen. Uns interessiert, ob Patientenzahlen für das gesamte Anwendungsgebiet vorliegen, inklusiv MRD-positive Patienten, da nach FDA-Zulassung 2018 diese Patienten hier eingeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Frau Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Wir haben im Dossier die MRD-negativen Patientinnen und Patienten und zusätzlich die MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten und im Anhang 4G haben wir die reine Auswertung der MRD-positiven dargestellt. Wir haben alle Subsets sowohl getrennt als auch kombiniert ausgewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hilft Ihnen das, Frau Krumbiegel?

Frau Dr. Krumbiegel: Nein, ich befürchte, die Frage wurde nicht richtig verstanden. Uns geht es darum, wie viele Patienten in dem zugelassenen Anwendungsgebiet vorliegen, nicht welche in die Studie eingeschlossen wurden, also die Berechnung der Patientenzahlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Schill, bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): Vielleicht noch ergänzend: Die MRD-positiven Patienten waren bereits in dem Verfahren 2019, glaube ich, mit der BLAST-Studie errechnet worden. On top kommen jetzt nur die MRD-negativen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schill. – Frau Krumbiegel.

Frau Dr. Krumbiegel: Das nehmen wir so hin und schauen, wie wir damit weiterarbeiten. 2019 ist etwas her, und wir wollen eine Gesamtzahl haben. Aber ich würde, wenn ich darf, mit unseren Fragen weitermachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir haben an den pU die Frage bezüglich der Operationalisierung des Erreichens einer CR bzw. CRI. Laut Nutzenbewertung wurde angegeben, dass fehlt, welche Kriterien hier zugrunde liegen, ob diese leitliniengestützt waren, um dieses Erreichen des CR oder CRI zu identifizieren. Vielleicht kann der pU bitte noch einmal ausführen, welche Kriterien berücksichtigt wurden bzw. ob diese leitliniengestützt waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Friederich.

Frau Friederich (Amgen): Das war noch zu der vorhergehenden Frage zu den Patientenzahlen. Vielleicht kurz, dass wir die vorhergehende Frage abschließen, bevor dann die Kollegen übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Friederich (Amgen): Wir haben die Differenz dargestellt, die sich auf das aktuelle AWG bezieht. Wir verstehen, dass Sie die Gesamtpatientenpopulation betrachten wollen. Wie Herr Schill sagt, wir haben für die MRD-positiven den Beschluss und die Patientenzahlen und wie Sie im Dossier in der Inzidenzentwicklung sehen, gibt es über die Jahre hinweg keine großen

Varianzen, sodass man annehmen kann, dass die Patientenzahlen von 2019 für die MRD-positiven immer noch so gültig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die neue Frage. Wer macht das für den pU? – Herr Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, ging es um die Definition der CRI. Die war meines Wissens im Studienprotokoll enthalten und als eine CR mit einer unvollständigen Erholung der Thrombozyten oder neutrophilen Zahlen definiert, zu denen genaue Werte im Protokoll angegeben waren. Das entspricht der üblichen CRI-Definition.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Krumbiegel.

Frau Dr. Krumbiegel: Vielen Dank. – Ich gehe zu unserer nächsten Frage weiter, bei der es um die Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation geht. Es lag im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals, ob eine ALLO-SZT durchgeführt werden soll oder nicht, wobei genaue risikoadaptierte Kriterien nicht vorlagen bzw. nicht beschrieben wurden. Vielleicht kann der pU ausführen, welche Kriterien der Prüfarzt in seine Entscheidung hat einfließen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Krumbiegel. – Herr Schill, bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Dort gelten die NCCN-Leitlinien. Anhand derer wurde entschieden, ob eine allogene Transplantation geplant ist oder nicht, wobei diese Entscheidung wohlgeordnet schon bei Studieneinschluss gefällt wurde. Schon bei Studieneinschluss wurde gesagt, allogene Transplantation ist geplant oder nicht.

Kriterien, die da üblich sind, sind zum Beispiel eine genetische Apparition, zum Beispiel komplexer Karyotyp, oder eine späte CR kann auch als Transplantationskriterium gelten. Weitere Kriterien sind MRD-Positivität – gut, in der Studie war dann MRD-Negativität –, aber diese Kriterien sind im Wesentlichen international sehr ähnlich. Ich denke, Frau Gökbüget kann ergänzend zu den Kriterien beitragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gökbüget, können Sie dazu etwas sagen?

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Ich denke, dass die Standardkriterien angewendet wurden, wobei man nach Altersgruppe unterscheiden muss, da variieren die Transplantationskriterien. Es sind immer individuelle Faktoren, die eine Rolle spielen und die sich über die Jahre ändern, auch was die Einschätzung angeht, ob man auf eine Transplantation verzichten kann oder nicht. Welche Komorbiditäten ein Patient mitbringt, ist letztendlich kriterienbasiert, aber auch individuell. Ich habe keinen Einblick, wie genau das dokumentiert ist. Allerdings war, wenn ich die Daten richtig entsinne, die Transplantrate in beiden Armen ungefähr gleich. Das spricht für mich dafür, dass das etwa vergleichbar ist.

Herr Dr. Schill (Amgen): Bei den MRD-negativen Patienten war die Transplantrate genau gleich, die war in beiden Armen 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gökbüget und Herr Schill. – Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Vielen Dank. Wir haben eine weitere Frage. Uns ist aufgefallen, dass die Patientenzahlen in der Interventionsgruppe in den Zyklen von Zyklus 1 zu Zyklus 4 stark abnehmen. Wir haben in Zyklus 1 noch die 100 Prozent, und der Anteil der Personen, die eine weitere Behandlung mit Blinatumomab bis Zyklus 4 bekommen, sinkt stark auf 50 Prozent ab. Laut Protokoll war die Gabe von vier Zyklen Blinatumomab vorgesehen. Können Sie dazu ausführen, warum diese Abnahme stattgefunden hat und welche Gründe dafür sprechen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu wieder Herr Schill.

Herr Dr. Schill (Amgen): Laut Protokoll waren diese vier Zyklen vorgesehen, es sei denn, eine Transplantation war geplant, dann sollten ein bis zwei Zyklen Blinatumomab erfolgen und dann die Transplantation. Diese 20 Prozent, die ich gerade genannt habe, reduzieren die Zahl der Zyklen deutlich. Dann kommt es auch bei dem einen oder anderen Patienten im Blinatumomab-Arm zum Rezidiv oder zur Rücknahme der Einwilligungserklärung oder dergleichen, sodass sich der Abfall von 100 Prozent, die alle vier Zyklen erhalten, dadurch erklärt, dass allein die Transplantierten und die Rezidive weniger Zyklen erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schill. – Frau Krumbiegel.

Frau Dr. Krumbiegel: Vielen Dank für die Ausführungen. Wir haben noch eine Frage an den pU zu den zahlreichen Zensierungen in der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ab Jahr 3. Könnten Sie bitte zu den Zensierungsgründen ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): In dem Datenschnitt, den wir mit dem Jahr 2023 eingereicht haben, befanden sich noch 70 Prozent der Studienpopulation in der Studie. Das heißt, der Großteil der Zensierungen war aufgrund der Länge des Follow-Up, was bei uns 4,5 Jahre im Median war. Man sieht in den Kaplan-Meier-Kurven ab dem dritten, vierten Jahr diese Plateaubildung. Basierend auf dieser Beobachtung ist nicht damit zu rechnen, dass aufgrund noch längerer Nachbeobachtungszeiten noch wesentliche Veränderungen eintreten werden. In Summe sehen wir mit 4,5 Jahren eine durchaus robuste Nachbeobachtung für eine Studie in der ALL.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gökbüget, Sie haben sich gemeldet, dann zurückgezogen. Ich weiß nicht, ob ich Sie übersehen habe oder ob sich das erledigt hat. Haben Sie dazu noch etwas anzumerken?

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Nein, alles okay. – Ich wollte noch etwas dazu sagen, warum die letzten Blöcke vielleicht weniger Patienten erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie das. Das ist spannend.

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Man muss auch sehen, dass bei den Patienten eine gewisse Therapiemüdigkeit eintritt. Ich glaube, man darf nicht unterschätzen, wenn man ins zweite Therapiejahr geht, dass die Patienten ein Therapieende erreichen und in die Erhaltungstherapie gehen wollen. Ich denke, das spielt bei einem kleinen Anteil eine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Krumbiegel, ist das okay oder haben Sie weitere Fragen?

Frau Dr. Krumbiegel: Ja, wir haben noch eine Frage zum Nebenwirkungsprofil an die Kliniker, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Uns interessiert, wie man in der klinischen Praxis konkret mit dem Auftreten von neurologischen und psychiatrischen Nebenwirkungen umgeht, ob die Therapie fortgesetzt werden kann oder ob das Auftreten dieser Nebenwirkungen zum Therapieabbruch führen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Gökbüget, bitte.

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Für die Erwachsenen kann ich es kommentieren. Es gibt aufgrund der Fachinformation klare Festlegungen, wie da vorzugehen ist, mit welchem Schweregrad eine Unterbrechung der Infusion stattfindet, was in der Regel zur sofortigen Rückbildung der Adverse Events führt. Nach der Rückbildung hat man bei einem Restart verschiedene Möglichkeiten, mit einer niedrigeren Dosis zu starten oder gleich mit der höheren Dosis. Das würde auch in der Fachinformation stehen. Darin sind entsprechende Regeln festgelegt, zum Beispiel wann bei wiederholten schweren Krampfanfällen eine Kontraindikation für die

Fortsetzung der Therapie mit Blinatumomab besteht. Das ist inzwischen im Alltag sehr gut etabliert.

In der neuesten Variante der Fachinformation sind die sogenannten ICANS aufgenommen, also Syndrome der neurologischen Nebenwirkungen, die man beachten und als Score erheben soll, sodass sich das Handling darauf wahrscheinlich noch besser und standardisierter abwickeln lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Cario für die Kinder.

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Für uns gilt im Prinzip das Gleiche. Es gibt in der Fachinfo relativ klare Vorgaben. Man macht von vornherein Tests, um zu schauen, wann sich möglicherweise ICANS andeuten, um frühzeitig zu unterbrechen. Im Falle eines Krampfanfalls unterbricht man bis zur Normalisierung, kann dann mit einer niedrigen Dosis restarten und wird das immer unter einer antikonvulsiven Prophylaxe machen. Das ist etwas, was seit vielen Jahren etabliert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der wichtigste Punkt ist, dass sich die Früherkennung inzwischen etabliert hat, dass die, die das machen, frühzeitig auf die Symptome geeicht sind und die Patienten informiert werden, worauf sie achten müssen. Ich glaube, deshalb ist die Rate von schweren Nebenwirkungen seit der Frühphase, in der das deutlich belastender für uns war, deutlich zurückgegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Krumbiegel, haben Sie weitere Fragen?

Frau Dr. Krumbiegel: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Müller und Frau Holtkamp. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine kurze Frage zur Erwachsenenindikation, und dann kommt meine eine Frage zu der einen Kinderindikation zu den Safety-Daten. Wir haben bei den schweren UE – wie gesagt, das sind die relativen Risiken – 95,9 Prozent und 97,7 Prozent. Das heißt, wir sind in einem Bereich, in dem praktisch alle Patienten schwere UE haben, was man Ceiling-Effekt nennt. Sie haben beschrieben, insgesamt zweieinhalb Jahre Behandlungsdauer. Die Frage an die Fachgesellschaften ist: Halten Sie es für realistisch, dass in dieser Indikation aufgrund der langen und intensiven Behandlung, möglicherweise auch aufgrund der Grunderkrankung, die zumindest am Anfang sehr starke Symptome macht, im Endeffekt alle Patienten schwere UE haben? Bei UE haben wir es häufiger, bei schweren nicht so oft. Ist das realistisch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Rieth dazu, bitte.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Mein Kommentar bezog sich auf die Nebenwirkungen und die Schulung und Erkennung der Nebenwirkungen. Das würde ich zurückstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Was sagen die Kliniker zu dem, was Frau Müller gesagt hat? – Herr Wörmann und Frau Gökbüget. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen, Frau Gökbüget kann das mindestens so gut sagen. Hier geht es viel um Laborwerte, schwere Neutropenien, Thrombozytopenien unter der Therapie. Wenn ich das von der Seite etwas platt sagen würde, ich hätte nur 100 Prozent als Zahl erwartet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Gökbüget, bitte.

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Besser hätte ich es nicht sagen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das schränkt die Bewertbarkeit der schweren UE etwas ein, was heißt, die Bewertbarkeit. Wenn alle Patienten schwere UE haben, ist ein Vergleich wahrscheinlich nicht so zielführend. – Ich habe noch eine Frage zu der einen pädiatrischen Indikation. Kann ich die jetzt stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie es.

Frau Dr. Müller: Das ist nur eine kleine Frage, in der es um das Dossier-1178 geht. Das sind die pädiatrischen Patienten im Alter von einem Monat oder älter mit dem Hochrisikoerstreptozidiv einer ALL, Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierung, in der rezidierten Situation. Ich habe eine Frage an den pU und eine Frage an die Kliniker. Ich weiß, dass die Fachgesellschaften keine Stellungnahme abgegeben haben, aber ich wollte trotzdem fragen, ob Sie mir aus dem Bauch heraus aufgrund Ihrer Fachkenntnis etwas beantworten können.

Hier gibt es, anders als bei der anderen pädiatrischen Indikation, eine Studie, allerdings für Kinder ab einem Jahr, die wir bereits 2021 bewertet haben, sogar mit dem erheblichen Zusatznutzen bis 18 Jahre. Das war die Studie 2012-015, ich nenne sie einmal so. Jetzt stellt sich die Frage: Gibt es Studien zu Säuglingen im Anwendungsgebiet? Jetzt haben wir die Zulassungserweiterung für die Säuglinge von Geburt an bis zu einem Jahr. Das geht an den pU, entweder Studien oder überhaupt klinische Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU, bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): In die Studie, die Sie genannt haben, Frau Müller, die 215-Studie, wären auch schon Säuglinge einschließbar gewesen, nur gab es sie damals im Rahmen dieser Studie nicht. Die Studie war so angelegt, dass die Kinder erst drei Zyklen Chemotherapie erhalten mussten. Sprich: die drei Zyklen haben drei Monate gedauert. Es war das erste Rezidiv, aber es gibt ganz wenige Säuglinge mit neu diagnostizierter ALL. Dass die innerhalb von einem Lebensjahr rezidivieren, dann noch drei Blöcke Chemotherapie erhalten, die noch einmal drei Monate dauert, und dann immer noch Säuglinge sind, die gab es im Rahmen dieser Studie, obwohl sie einschließbar gewesen wären, einfach nicht.

Weitere Daten, systematisch erhobene Daten anhand einer prospektiven Studie gibt es nicht. Es gibt lediglich Einzelfallberichte, die auch die EMA analysiert hat. Aber auch die EMA kam zum Schluss, dass es zu wenige und zu kleine Einzelfallberichte sind, als dass man hinsichtlich Wirksamkeit irgendwelche Schlüsse daraus ziehen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Gut, also Einzelfallberichte, das ist mir plausibel. Man fragt sich, wenn es kaum vorkommt, warum dann die Zulassungserweiterung. Aber ja, die ist jetzt da. – Jetzt habe ich eine Frage an die Fachgesellschaften: Ich weiß, Sie haben keine Stellungnahme zur pädiatrischen Indikation abgegeben. Können Sie aus klinischer Sicht, weil das von der Fachberatung Medizin kritisiert wurde, trotzdem etwas zur Vergleichbarkeit der beiden Populationen sagen, sprich: in dieser eben genannten Indikation, also Hochrisikoerstreptozidiv, Philadelphia-Chromosom-negative, CD19-positive, B-Vorläufer ALL im Rahmen einer Konsolidierungstherapie, Säuglinge versus pädiatrische Patienten ab einem Jahr? Würden Sie bezüglich der Erkrankung einen Unterschied erwarten und auch, weil das auch von der Fachberatung Medizin thematisiert wurde, zur Definition der Hochrisikopopulation, Säuglinge im Vergleich zu älteren Kindern? Oder sind die so selten, dass Sie dazu nichts sagen können?

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Ich kann etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Die Stellungnahme hätte von der ALL-Rezidiv-Studiengruppe kommen sollen, denke ich. Ich vertrete primär die Erstlinientherapie, aber kenne die Daten natürlich auch. Grundsätzlich ist die ALL bei Säuglingen selten. Wir haben ungefähr 15 bis 20 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Die Säuglings-ALL ist dadurch gekennzeichnet,

dass 75 Prozent der Fälle sogenannte KMT2A-Rearrangements haben, also eine bestimmte genetische Subgruppe, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in der Erstlinientherapie eine besonders schlechte Prognose haben. Das ist, glaube ich, wichtig. Das heißt, mit konventioneller Chemotherapie liegt das ereignisfreie Überleben nur bei 35 bis 45 Prozent und das Gesamtüberleben nur wenig höher, um die 50 bis 55 Prozent. Von daher sehe ich unbedingt die Notwendigkeit, diese Patienten im Rezidiv mit Blinatumomab behandeln zu können.

Es gibt keinen Grund, anzunehmen, warum die nicht gleichermaßen ansprechen sollten. Es gibt sogar, sagen wir, eine indirekte Unterstützung; denn es gibt eine pivotale Studie des Infant Consortiums in der Erstlinientherapie, die 2023 von Inge van der Sluis im „The New England Journal of Medicine“ veröffentlicht wurde, die bei 30 Patienten in der Erstlinientherapie Blinatumomab direkt nach der Induktion gegeben haben und dann gefolgt von der Chemotherapie. Das hat zu einer enormen Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens auf 80 Prozent geführt, im Vergleich zur historischen Kontrolle von 50 Prozent, sodass dieses Medikament mit hoher Wahrscheinlichkeit absolut effektiv ist und das dann auch im Rezidiv sein sollte. Ich sehe deshalb sowohl die dringende Notwendigkeit, auch wenn es wenige Patienten sind, und ich sehe klar die große Chance, die dabei ist.

Zur Definition der Hochrisikoerkrankung: Das Hochrisikorezidiv wird als Rezidiv innerhalb der ersten 18 Monate nach Diagnosestellung definiert. Damit sind alle Rezidive im Säuglingsalter per Definition Hochrisikorezidive, weil sie maximal zwölf Monate alt sein können, um Säuglinge zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Cario. – Ich will es, Frau Müller hat gefragt, für mich zusammenfassen: Ich gehe davon aus, nach dem, was Sie gesagt haben, dass hinsichtlich Erkrankungsgenese und Krankheitsverlauf Kinder zwischen einem Monat und einem Jahr mit der älteren pädiatrischen Population vergleichbar sind. Das ist eine Aussage, die mir wichtig erscheint.

Jetzt noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: In der Nutzenbewertung wird bei diesem Dossier angemerkt, dass unklar sei, inwiefern andere möglicherweise geeignete Studien im Dossier nicht berücksichtigt worden seien. Deshalb interessiert mich Ihre Rationale bei dem Ausschluss von Studien im Modul 4. Inwieweit ist sichergestellt, dass alle geeigneten Studien für die Nutzenbewertung berücksichtigt worden sind? Das war ein Kritikpunkt, den die Fb Med an der Stelle gemacht hat. Kann dazu jemand etwas sagen? – Frau Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Amgen hat bei der EMA ein sehr breites Evidenzpaket eingereicht. Das umfasste pharmakokinetische Modelle, fünf klinische Studien, Auszüge aus der Sicherheitsdatenbank von Amgen und Ergebnisse der Literaturrecherche. Es war leider einiges an Evidenz dabei, die für den G-BA nicht relevant ist. Wie wir in unserem Dossier festgehalten haben, sind die zulassungsbegründenden Studien bereits in den vorangegangenen Verfahren bewertet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, haben Sie noch weitere Fragen, Anmerkungen? Ansonsten gebe ich an Frau Schiller weiter.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Nein, diese Unsicherheit mit möglicherweise Hochrisikoabweichung ist ausgeräumt. Es ist schlüssig, dass bei 18 Monaten alle Säuglinge Hochrisiko sind. Das habe ich verstanden. Die Studie, auf die Sie repliziert haben, Herr Cario, war eine Studie, die nicht genau das Schema hier verwendet hat, diese Studie, in der Blinatumomab direkt nach der Induktion gegeben wurde und nicht im Rezidiv. Ist das richtig?

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Genau, das ist in der Erstlinientherapie, zeigt aber die Wirksamkeit von Blinatumomab bei Säuglingen.

Frau Dr. Müller: Okay. Sie sagen, es ist in der Erstlinie wirksam, und gehen davon aus, dass sich die Wirksamkeit im Rezidiv nicht gravierend von den Älteren unterscheidet. Okay, herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Schiller und Frau Holtkamp. Frau Schiller, GKVSV.

Frau Dr. Schiller: Ich habe eine Frage, die sich an das anschließt, was Sie gerade gefragt haben, Herr Hecken, und zwar an den pU. Das bezieht sich auf das Verfahren mit der Nummer D-1177. Zwei von Ihnen gesponserte Studien haben Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktiverer B-Zell-Vorläufer ALL im Alter von unter einem Jahr untersucht. Gemäß EPAR nahmen an der Studie RIALTO sechs Kinder und an der Studie MT103-205 drei Kinder teil, die zu der in diesem Verfahren betrachteten Altersgruppe gehören. Meine Frage ist: Warum haben Sie für diese Patienten keine Daten für dieses Nutzbewertungsverfahren vorgelegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schrom, bitte.

Frau Dr. Schrom (Amgen): Wie Sie gesagt haben, handelt es sich um einzelne Patientinnen und Patienten, die aus einarmigen Studien identifiziert wurden. Wie ich vorhin gesagt habe, sind das leider Studien, die vom G-BA normalerweise als nicht relevant identifiziert oder bewertet werden. Deshalb wurden die nicht dargestellt. Selbst die EMA kommt zu der Aussage, dass aufgrund dieser Einzelfallbewertungen keine Aussagen zur Wirksamkeit getroffen werden können. Allerdings liegt das Gesamtpaket an Studien insoweit vor, als dass die EMA zum Gesamtschluss inklusive der Sicherheitsauswertung zu einer positiven Nutzen-Risiko-Abschätzung kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schiller, Nachfrage?

Frau Dr. Schiller: Dazu nicht. Ich habe noch eine Frage an die Kliniker aus dem pädiatrischen Bereich zum selben Verfahren. Die berechneten Patientenzahlen sind extrem gering. Mich interessiert, inwieweit aus Ihrer Erfahrung die Mehrfachrezidive, Rezidive nach ALLO-SZT oder Refraktärität bei Kindern von unter einem Jahr in der Praxis auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Cario, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Wie schon gesagt, das sind seltene Fälle. Wir haben im Säuglingsalter ungefähr 15 bis 20 Patienten, die erkranken. Davon, muss man aber rechnen, rezidiert die Hälfte und ist im Indikationsspektrum, weil es per se Hochrisikorezidive sind. Wir reden ungefähr von, ich schätze, 5 bis 10 Patienten pro Jahr, bei denen die Indikation besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schiller, bitte.

Frau Dr. Schiller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe auch zwei Fragen, eine zu den Erwachsenen, eine zu den Kindern. Zu den Erwachsenen ist offenbar keine Lebensqualität erhoben worden. Das ist vermutlich etwas, wofür der pU nichts kann. Aber möglicherweise können Sie dennoch etwas dazu sagen. In Richtung der Kliniker: Es gab diese schweren Nebenwirkungen, die im Bereich neurologischer und psychiatrischer Nebenwirkungen deutlich häufiger waren. Frau Gökbüget, Sie haben diese Therapiemüdigkeit beschrieben. Wie schätzen Sie das in Bezug auf die Lebensqualität ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zunächst der pU, danach die Kliniker. Herr Schill, bitte.

Herr Dr. Schill (Amgen): Ich wollte kurz auf die von Herrn Cario genannten Rezidive eingehen, dass 50 Prozent der Säuglinge rezidivieren. Ich denke, das ist selbstverständlich vollkommen richtig, allerdings wird das Rezidiv nur ganz selten noch im Säuglingsalter sein, sodass die Kinder zum Zeitpunkt des Rezidivs in der Regel schon älter als ein Jahr sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich es verstanden.

Herr Dr. Schill (Amgen): Die Daten zur Lebensqualität wurden leider nicht erhoben. Aber angesichts der Überlebensdaten, dieses 20-prozentigen Überlebensvorteils und der Reduktion der Rezidive, die damit einhergehen, ist anzunehmen, dass auch die Lebensqualität der Patienten im Blinatumomab-Arm über alle Patienten hinweg deutlich besser und langfristiger ist als die Lebensqualität der Patienten im Chemotherapie-Arm.

Die neurologischen Ereignisse waren so, dass die im Blinatumomab-Arm etwas häufiger waren. Diese Studie war im Jahr 2014 zu einem Zeitpunkt gestartet, als noch nicht so viele Erfahrungen mit Blinatumomab in den USA vorlagen. Sie war noch vor der Zulassung der Therapie in den USA gestartet. Inzwischen, und das werden, denke ich, die Kliniker bestätigen, sind die Erfahrungen mit Blinatumomab so groß, gerade in Deutschland, dass hier neurologische Nebenwirkungen sehr frühzeitig erkannt und antizipiert und sehr frühzeitig therapiert werden können, sodass diese Häufigkeiten nicht mehr dem entsprechen, was man üblicherweise und auch in Deutschland sieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die Kliniker waren von Frau Holtkamp auch angesprochen. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Gökbüget, bitte.

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Ich würde auch unterstreichen, dass die Lebensqualität unter den Blinatumomab-Blöcken in der Regel sehr gut ist. In der Rezidivsituation gibt es eine Studie, in der das untersucht wurde. Ich denke, das kann man gut übertragen. Die wichtigsten Faktoren für die Lebensqualität sind, dass man ein gutes Therapieansprechen hat und die Klinik verlassen kann. Oft ist das so einfach. Diese ambulante Therapiedurchführung ist oft eine Erholung für die Patienten.

Die neurologischen Nebenwirkungen klingen auf dem Papier dramatisch, sind es teilweise auch. Aber die Nebenwirkungen, die am gefährlichsten für die Patienten sind und zu langen Krankenhausaufenthalten führen, sind die Chemotherapie-Nebenwirkungen. Das sind in dem Fall zum Beispiel Mukositis oder schwere Infektionen, die häufig letztlich die Todesursache sind. Insofern würde ich das grundsätzlich positiv bewerten.

Die Therapiemüdigkeit spielt natürlich eine Rolle, aber das ist nicht Blinatumomab-spezifisch, sondern generell. Auch Chemotherapie-Blöcke, die nach dem ersten Jahr stattfinden, werden nicht mit großer Freude aufgenommen und sind genauso von Therapiemüdigkeit betroffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gökbüget. – Herr Wörmann, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zu den Zahlen: Wir haben in der Therapie eine Abbruchrate im Kontrollarm von 4,5 Prozent bei 100 Prozent Nebenwirkungen, wie wir es gerade gesagt haben. Wir reden über akute Leukämien. Die Leute kämpfen um ihr Leben und haben insgesamt eine niedrige Abbruchrate, und sie ist etwa doppelt so hoch. In der Studie waren es 10,8 Prozent im Blinatumomab-Arm. Das ist trotz der Nebenwirkungen, die wir zitiert haben, eine insgesamt niedrige Abbruchrate. Ich glaube, dass das, wie Frau Gökbüget es gerade gesagt hat, Management der Nebenwirkungen deutlich besser geworden ist und dass mir die 10 Prozent sogar hoch erscheinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet, weitere Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. Ich habe noch eine Frage zu den Kindern an den pU. Herr Cario hat gerade neue Daten erwähnt. Mich interessiert, ob das zu einem neuen Versuch bei der EMA führen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rieth, bitte.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Die Studien sind uns bekannt, und wir sind uns dessen bewusst. Die zitierte Studie ist eine unabhängige Studie. Derzeit können wir nicht abschätzen, wie weit die Daten zur Verfügung stehen werden. Wir sind sehr daran interessiert, diese Lücke zu

schließen, aber wie gesagt, momentan können wir keine definitiven Daten oder Wahrscheinlichkeiten dazu nennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rieth. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Es gibt keine weiteren Fragen. Ich vermute, Sie, Herr Rieth, fassen aus Ihrer Sicht kurz zusammen. Bitte.

Herr Dr. Rieth (Amgen): Ich habe mich vorhin kurz gemeldet. Es ging um Schulung und Management. Das wurde mehrfach erwähnt. Ich wollte noch ergänzen, dass wir von Amgen seit Jahren neben der Pharmakovigilanz sogenannte Risikominimierungsprogramme machen, die standartmäßig laufen, aber auch stets aktuelle Lehrmaterialien zur Verfügung stellen. Es werden weitere Materialien für Ärzte, Apotheker, Pflegepersonal und Patienten folgen. Es ist, glaube ich, extrem wichtig, dass alle über die möglichen Nebenwirkungen, deren Graduierung und Früherkennung gut informiert sind, sodass wir weiterhin an der Sicherheit arbeiten. Das war mein Statement zu dem Teil.

Ich möchte mich für die vielen Fragen, Antworten und die gute Diskussion herzlich bedanken. Wir sind sehr stolz darauf, dass Patientinnen und Patienten in vielen Altersklassen seit vielen Jahren mit Blinatumomab in Deutschland behandelt werden können. Diese randomisierte Studie, die von der ECOG-ACRIN unabhängig durchgeführt wurde, hat qualitativ hochwertige Daten geliefert, die sich, wie wir gerade diskutiert haben, gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Diese Studie und das Datenpaket sind zentraler Bestandteil für die Indikationserweiterung durch die Europäische Arzneimittelagentur gewesen.

Der hohe medizinische Bedarf bei der akuten lymphatischen Leukämie, der große gezeigte Überlebensvorteil und die schnelle Aufnahme dieser Immuntherapie in die wichtigsten Leitlinien, die klinische Praxis und Empfehlungen untermauern aus unserer Sicht den erheblichen Zusatznutzen von Blinatumomab nun auch im Rahmen der Konsolidierungstherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ALL.

Vielen Dank für Ihre Zeit und für die Diskussion, und ich übergebe für die abschließenden Worte zurück an Herrn Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bedanke mich herzlich bei Ihnen und Ihrem Team und bei unseren drei Klinikern, Frau Gökbüget und den beiden Herren. Wir werden das diskutieren und in unsere Entscheidung einbeziehen, was im Stellungnahmeverfahren an neuen Erkenntnissen gekommen ist. Herzlichen Dank. Ich beende diese Anhörung an dieser Stelle, verabschiede mich bei denen die uns verlassen. Danke schön und für den Rest einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 16:27 Uhr