

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Blinatumumab (Neues Anwendungsgebiet: Akute
lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert)

Vom 21. August 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren.....	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung	32
2.1	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Amgen GmbH	42
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	71
5.3	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	77

5.4	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	81
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	86
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und der German Multicenter Study Group ALL (GMALL)	90
D.	Anlagen	112
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	112

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 der neu diagnostizierten akuten lymphatischen B-Zell-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 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

„BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver 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 G12-01) 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.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Blinatumumab (Blincyto) gemäß Fachinformation

BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; Konsolidierungstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Blinatumumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Phase-III-Studie E1910 vor. Es handelt sich bei der Studie E1910 um eine laufende, randomisierte, kontrollierte, offene Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie (4+4=8 Zyklen) gegenüber einer alleinigen Chemotherapie (4 Zyklen) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten BCR/ABL-negativen B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen einer Konsolidierungstherapie. Die Studie wird in 77 Studienzentren in den USA, Kanada und Israel durchgeführt.

Die Studie umfasst mehrere Studienphasen: Registrierungsphase (Step 0), Induktionsphase (Step 1), Intensivierungsphase (Step 2), Konsolidierungsphase (Step 3) und Erhaltungsphase (Step 4). Blinatumomab wird gemäß Studienprotokoll ausschließlich in Step 3 eingesetzt. Vor Randomisierung konnten die Patientinnen und Patienten einer allogenen Stammzelltransplantation (alloHSZT) zustimmen.

In Step 3 wurden insgesamt 286 Personen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm (N = 152; Blinatumomab und Chemotherapie) oder Kontrollarm (N = 134; Chemotherapie) - stratifiziert nach den Kriterien „Alter“ (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), „MRD-Status nach Intensivierungs-Chemotherapie“ (positiv; negativ), „CD20-Status“ (positiv; negativ), „Rituximab-Anwendung“ (ja; nein), „Absicht, eine alloHSZT zu erhalten“ (geplant; nicht geplant) - randomisiert.

Mit Amendment 14 (23.05.2018) nach FDA-Zulassung für MRD-positive Personen (definiert als MRD-Status $\geq 0,01\%$ bzw. $\geq 10^{-4}$), konnten diese ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen werden. Obwohl der Anteil bezogen auf das Step 3 Analysis Set (N = 286) mit 6,3 % gering ist, beträgt der Anteil an Personen 11,8 % im Interventionsarm (N = 152); bezogen auf die Gesamtzahl an MRD-positiven Personen (N = 62) wurden 29,0 % der Teilnehmenden in den Interventionsarm ohne Randomisierung eingeschlossen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Interimsdatenschnitts vom 23.06.2023 herangezogen.

Zu der alternierenden Chemotherapie:

Die im Rahmen der Konsolidierungstherapie mit der Blinatumomab-Monotherapie alternierend angewandten Chemotherapie-Regime entsprechen laut Einschätzung der medizinischen Fachgesellschaften im Stellungnahmeverfahren dem deutschen Versorgungskontext.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor.

Zum vorliegenden Datenschnitt waren im Blinatumomab-Arm 30 Personen (19,7 %) und im Chemotherapie-Arm 53 Personen (39,6 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Rezidivfreies Überleben

Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) ist definiert als Zeit ab Randomisierung/Aufnahme in Step 3 bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache.

Ein Rezidiv nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) oder einer kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) war folgendermaßen definiert:

- Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder
- > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks,) oder
- isoliertes Rezidiv im Zentralnervensystem (ZNS).

CR war wie folgt definiert:

- Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1.000/mm^3$) und
- Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/mm^3$) und
- keine Blasten im peripheren Blut und
- ausreichende Zellularität mit Hämatopoese aller drei Linien im Knochenmark und
- ≤ 5 % leukämische Blasten im Knochenmark und
- extramedulläre Leukämie, wie ZNS- oder Weichteilbeteiligung, durfte nicht vorhanden sein.

Die Definition einer CRi entsprach der einer CR, mit der Ausnahme, dass eine unvollständige Regeneration

- der Thrombozyten (> 75 und $< 100 \times 10^9/l$ (> 75.000 und $< 100.000/mm^3$) unabhängig von Thrombozyteninfusionen) oder
- der Neutrophilenzahl ($> 0,75$ aber $< 1 \times 10^9/l$ (> 750 aber $< 1.000/mm^3$))

vorliegen konnte.

Die zytogenetischen Analysen der Knochenmarkproben erfolgten zentral durch Labore des Komitees „Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN) Leukemia Translational Research Laboratory“.

Für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Rezidivfreien Überlebens wird als deutliche Verbesserung bewertet.

Es bestehen jedoch Unsicherheiten, inwieweit das kurative Behandlungsziel bereits nach der Intensivierungstherapie und vor Erhalt der Konsolidierungsphase als erreicht angesehen werden kann.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

In der Studie E1910 war eine vollständige Datenerhebung nur für schwere unerwünschte Ereignisse (UE) mit CTCAE-Grad ≥ 3 , mit Ausnahme der „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, bei denen nur UE des CTCAE-Grads 4 und 5 erfasst wurden, sowie für UE von besonderem Interesse vorgesehen. Es liegen damit keine Daten für die Gesamtzahl der UE und für schwerwiegende UE (SUE) vor.

Es war nur eine selektive Erhebung einzelner UE unabhängig des Schweregrads und SUE vorgesehen. „Expedited UE“ wurden nach CTCAE-Version 5.0 klassifiziert. Es handelt sich hier jedoch um UE, die z. T. selektiv nur für je eine Behandlungsgruppe definiert und erhoben wurde. Zudem wurde eine Erhebung von UE beschrieben, die in einem möglichen, wahrscheinlichen oder nachgewiesenen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Diese wird als nicht valide angesehen.

Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE wurden nicht vorgelegt. Gemäß der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird auf Grundlage des Studienprotokolls während der Konsolidierungsphase (Step 3) für den Interventionsarm eine Behandlungsdauer von 296 Tagen und für den Kontrollarm von 133 Tagen beschrieben (ohne Berücksichtigung einer möglichen weiteren allogenen Stammzelltransplantation). Die Behandlungsdauer im Interventionsarm ist somit um 163 Tage (ca. 5,5 Monate) länger. Die tatsächliche Behandlungsdauer für Step 3 und die darauffolgende Studienphase bzw. bis zum Ende des Datenschnitts liegt nicht vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Expositionsdaten vor, die eine im Median um 3 Zyklen längere Zyklenanzahl ergibt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt post hoc durchgeführte Analysen zum Relativen Risiko (RR) für Step 3 vor.

Aufgrund der alternierenden Applikation der nebenwirkungsreichen Chemotherapie bestehen Unsicherheiten, ob eine Time-to-Event Analyse in diesem Fall weniger verzerrt wäre als das RR.

Aufgrund der im Interventionsarm längeren Behandlungsdauer als im Vergleichsarm (alternierende Applikation der Chemotherapie mit Blinatumomab) kann eine Time-to-Event Analyse grundsätzlich besser geeignet sein als die durchgeführte Analyse zum Relativen Risiko.

Vor dem Hintergrund, dass fast alle Patientinnen und Patienten in beiden Armen schwere unerwünschte Ereignisse hatten und Chemotherapie bedingte UE im Interventionsarm aufgrund der alternierenden Gabe erst zeitverzögert eintraten, kann jedoch angenommen werden, dass die Vorteile der Auswertungsmethodik einer Time-to-Event Analyse in den Hintergrund rücken.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich für den Endpunkt schwere UE kein signifikanter Unterschied.

Abbruch wegen UE

Für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, konnten keine Angaben zur vollständigen Erhebung identifiziert werden. Inwieweit UE, die zum Therapieabbruch führten, vollständig erhoben wurden ist unklar. Jedoch wird ein Abbruch der Therapie aufgrund eines UE z. T. für UE CTCAE-Grad ≥ 3 beschrieben. Zudem ist unklar, ob UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen waren, berücksichtigt wurden. Die Daten werden insgesamt als nicht bewertbar erachtet.

Spezifische UE

In der Studie E1910 zeigt sich für den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ (schweres UE) und „neurologische Ereignisse“ (UE von besonderem Interesse) ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Blinatumomab.

Für den Endpunkt „Leukozyten erniedrigt“ (schweres UE) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen liegen für die SUE keine Daten und für Therapieabbrüche aufgrund von UE keine geeigneten Daten vor. Bei den schweren UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen aus der laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Studie E1910 zum Vergleich von einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Blinatumomab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als deutliche Verbesserung bewertet.

Für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab vor. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Rezidivfreien Überlebens wird als deutliche Verbesserung bewertet.

Es liegen keine Daten für die Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen nur Daten für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), UE des CTCAE-Grads 4 und 5 (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) sowie für UE von besonderem Interesse vor. Bei den

schweren UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.

In der Gesamtschau stellt der G-BA aufgrund von deutlichen Vorteilen im Gesamtüberleben und Rezidivfreiem Überleben einen beträchtlichen Zusatznutzen von Blinatumomab für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie fest.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie E1910.

Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie E1910 auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

Limitationen ergeben sich daraus, dass keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen.

Es ergeben sich weitere Unsicherheiten durch den Einschluss von MRD-positiven Personen ohne Randomisierung in den Interventionsarm. Zusätzlich bildet die Studie E1910 durch die Studienteilnahme von Patientinnen und Patienten ausschließlich im Alter ≥ 30 und ≤ 70 Jahre nur diese Altersgruppe und nicht die im Anwendungsgebiet ebenfalls zugelassene Altersgruppe < 30 Jahre und > 70 Jahre ab. Es ergeben sich Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das gesamte Anwendungsgebiet.

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen bestehen relevante Unsicherheiten dahingehend, dass für die SUE keine Daten und für Therapieabbrüche aufgrund von UE keine geeigneten Daten vorliegen.

Insgesamt leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebiets des Arzneimittels Blincyto mit dem Wirkstoff Blinatumomab.

Blincyto wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen aus der laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Studie E1910 zum Vergleich von einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab, dessen Ausmaß jeweils als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Zu den Nebenwirkungen sind die Daten limitiert, da in der Studie E1910 nur bestimmte Kategorien von unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben worden sind. So liegen keine Daten zu schwerwiegenden UE und keine geeigneten Daten für Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Bei den schweren UE zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.

Insgesamt wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt.

Die Aussagekraft der Nachweise für den festgestellten Zusatznutzen wird insgesamt in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insgesamt unsicher.

Blinatumomab wird gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie angewendet. Abweichend davon schränkt der pharmazeutische Unternehmer die Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in diesem Schritt auf jene ohne MRD ein, da jene mit einer MRD bereits in einem vorangegangenen Verfahren zu Blinatumomab bestimmt wurden². Das damalige Anwendungsgebiet umfasst ebenfalls erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer und CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, ist jedoch zusätzlich begrenzt auf Patientinnen und Patienten in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 %.

Die gesamte Zielpopulation im aktuellen Verfahren, d. h. inklusive derjenigen mit MRD, kann auf Grundlage der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers folgendermaßen berechnet werden:

Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL: 176 bis 305 Patientinnen und Patienten.

Davon in der GKV (88,2 % GKV-Anteil): 155 bis 269 Patientinnen und Patienten.

Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der angenommenen Anteilswerte, da den zugrunde liegenden Literaturquellen nicht zu entnehmen ist, wie die Anteilswerte im Einzelnen ermittelt worden sind.

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: 30. Mai 2025):

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

² D-429 Blinatumomab, Beschluss am 15.08.2019 - https://www.g-ba.de/Blinatumomab_D-429

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und 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 Patienten-erinnerungskarte 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).

Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL können im Rahmen der Konsolidierungstherapie bis zu 4 Zyklen der BLINCYTO-Therapie erhalten. Zwischen einzelnen Zyklen liegt jeweils ein 14-tägiges behandlungsfreies Intervall.

Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage. Patienten ab einem Körpergewicht von 45 kg erhalten 28 µg/Tag, Patienten mit einem geringeren Körpergewicht erhalten 15 µg/m²/Tag (maximal 28 µg/Tag).

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg)³.

Eine einzelne Blinatumomab-Zubereitung kann bis zu 96 Stunden infundiert werden. Der Verbrauch für Erwachsene ergibt bei einer Dosierung von 28 µg/Tag eine PLK pro Tag in einer Zubereitung für 24 Stunden bzw. 4 PLK in einer Zubereitung für 96 Stunden.

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-Tage-Zyklus	1 - 4	28	28 - 112

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

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	28µg	28 µg	1 x 38,5 µg alle 24 Stunden	28 - 112	28 x 38,5 µg - 112 x 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:

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; Konsolidierungstherapie

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Blinatumomab	1 PLK	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:

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; 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.

Referenzen:

Fachinformation zu Blinatumomab (Blincyto); BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2025

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	17. Juni 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

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)
Blinatumumab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert)

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 21. Augst 2025 (BAnz AT 11.09.2025 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 „als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von \geq 1 Monat bis $<$ 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Blinatumumab

Beschluss vom: 21. August 2025

In Kraft getreten am: 21. August 2025

BAnz AT 25.09.2025 B2

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

BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Blinatumumab 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.

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; Konsolidierungstherapie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Blinatumumab als Monotherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; Konsolidierungstherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil im Rezidivfreien Überleben.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegen keine bewertbaren Daten für SUE vor. Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied bei schweren UE. Im Detail Vor- und Nachteile beim spezifischen UE. Im Detail zeigt sich ein Nachteil für neurologische Ereignisse (UE von besonderem Interesse)
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie E1910: Blinatumomab-Monotherapie (alternierend mit Chemotherapie) vs. Chemotherapie

- laufende multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie
- Datenschnitt: Interimsdatenschnitt vom 23.06.2023 zum Step 3 Analysis Set

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Juni 2025), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Blinatumomab/ Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^b		Blinatumomab/ Chemotherapie vs. Chemotherapie
	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
	152	n. a. 30 (19,7)	134	n. a. [4,2; n. a.] 53 (39,6)	0,47 [0,30; 0,74] < 0,001

Morbidität

Endpunkt	Blinatumomab/ Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^b		Blinatumomab/ Chemotherapie vs. Chemotherapie
	N ^c	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^c	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Rezidivfreies Überleben					
	152	n. a. 36 (23,7)	134	n. a. [3,7; n. a.] 56 (41,8)	0,53 [0,35; 0,81] 0,003

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Blinatumomab/ Chemotherapie		Chemotherapie		Blinatumomab/ Chemotherapie vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Blinatumomab/ Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^b		Blinatumomab/ Chemotherapie vs. Chemotherapie
	N ^d	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^d	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	- ^e				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	- ^e				
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	147	139 (94,6)	128	125 (97,7)	0,97 [0,82;1,15] 0,73
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	- ^f				
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	147	74 (50,3)	128	81 (63,3)	0,78 [0,64; 0,96] 0,019
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	147	33 (22,4)	128	13 (10,2)	2,15 [1,18; 3,92] 0,012
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Neurologische Ereignisse	147	42 (28,6)	128	14 (10,9)	2,65 [1,52; 4,62]

Endpunkt	Blinatumomab/ Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^b		Blinatumomab/ Chemotherapie vs. Chemotherapie
	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
					< 0,001
<p>a Ab Step 3 wurden die Teilnehmenden, u. a. stratifiziert nach „MRD-Status“ (positiv: $\geq 0,01$ %; negativ: $< 0,01$ %) in die Behandlungsarme randomisiert. Mit Amendment 14 (23.05.2018), nach FDA-Zulassung von Blinatumomab bei MRD-positiven Personen, war eine Randomisierung nur bei MRD-negativen Personen beschrieben. MRD-positive Personen (n = 18) konnten umgehend in den Interventionsarm eingeschlossen werden.</p> <p>b Außerhalb des Protokolls haben 34 Personen (25,4 %) des Kontrollarms Blinatumomab erhalten. Weitere Angaben zu den Gründen oder dem Zeitpunkt konnten nicht identifiziert werden.</p> <p>c Step 3 Analysis Set. Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.</p> <p>d Step 3 Safety Analysis Set.</p> <p>e Eine vollständige Erhebung war nur für UE CTCAE-Grad ≥ 3 und UE von Interesse vorgesehen</p> <p>f Daten nicht bewertbar, insbesondere da unklar ist, inwieweit UE, die zum Therapieabbruch führten, vollständig erhoben wurden</p> <p><u>Verwendete Abkürzungen:</u> CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. a. = nicht anwendbar; RR = Relatives Risiko; vs. = versus</p>					

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

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; Konsolidierungstherapie

circa 160 bis 270 Patientinnen und Patienten

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: 30. Mai 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive eine Patientenerinnerungskarte) enthält, zur Verfügung zu stellen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; Konsolidierungstherapie

Gemäß Fachinformation wird die Blinatumomab Monotherapie im Rahmen der Konsolidierung im Wechsel mit Chemotherapie angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Blinatumomab	69 006,56 € - 276 026,24 €

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

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 €	Zyklus 1: 28 Zyklus 2 – 4: je 28	28 - 112	2800 € - 11200 €

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:

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; 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 Kombinationsabschlages 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



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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,
Ph-, CD19+, neu diagnostiziert)**

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 21. August 2025 (BAnz AT 11.09.2025 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 „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“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Blinatumomab

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

BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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 erster 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) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung 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.

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; Konsolidierungstherapie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Blinatumomab als Monotherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; Konsolidierungstherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil im Rezidivfreien Überleben.

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



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegen keine bewertbaren Daten für SUE vor. Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied bei schweren UE. Im Detail Vor- und Nachteile beim spezifischen UE. Im Detail zeigt sich ein Nachteil für neurologische Ereignisse (UE von besonderem Interesse).

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 beziehungsweise relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie E1910: Blinatumomab-Monotherapie (alternierend mit Chemotherapie) vs. Chemotherapie

laufende multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie

Datenschnitt: Interimsdatenschnitt vom 23. Juni 2023 zum Step 3 Analysis Set

Mortalität

Endpunkt	Blinatumomab/ Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^b		Blinatumomab/ Chemotherapie vs. Chemotherapie
	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben	152	n. a. 30 (19,7)	134	n. a. [4,2; n. a.] 53 (39,6)	0,47 [0,30; 0,74] < 0,001

Morbidität

Endpunkt	Blinatumomab/ Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^b		Blinatumomab/ Chemotherapie vs. Chemotherapie
	N ^c	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Rezidivfreies Überleben	152	n. a. 36 (23,7)	134	n. a. [3,7; n. a.] 56 (41,8)	0,53 [0,35; 0,81] 0,003

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Blinatumomab/ Chemotherapie		Chemotherapie		Blinatumomab/ Chemotherapie vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.



Nebenwirkungen

Endpunkt	Blinatumomab/ Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^b		Blinatumomab/ Chemotherapie vs. Chemotherapie
	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	– ^e				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	– ^e				
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	147	139 (94,6)	128	125 (97,7)	0,97 [0,82; 1,15] 0,73
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	– ^f				
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	147	74 (50,3)	128	81 (63,3)	0,78 [0,64; 0,96] 0,019
Erkrankungen des Nerven- systems (SOC)	147	33 (22,4)	128	13 (10,2)	2,15 [1,18; 3,92] 0,012
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Be- handlungsarmen)					
Neurologische Ereignisse	147	42 (28,6)	128	14 (10,9)	2,65 [1,52; 4,62] < 0,001

a Ab Step 3 wurden die Teilnehmenden unter anderem stratifiziert nach „MRD-Status“ (positiv: ≥ 0,01 %; negativ: < 0,01 %) in die Behandlungsarme randomisiert. Mit Amendment 14 (23. Mai 2018), nach FDA-Zulassung von Blinatumomab bei MRD-positiven Personen, war eine Randomisierung nur bei MRD-negativen Personen beschrieben. MRD-positive Personen (n = 18) konnten umgehend in den Interventionsarm eingeschlossen werden.

b Außerhalb des Protokolls haben 34 Personen (25,4 %) des Kontrollarms Blinatumomab erhalten. Weitere Angaben zu den Gründen oder dem Zeitpunkt konnten nicht identifiziert werden.

c Step 3 Analysis Set. Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

d Step 3 Safety Analysis Set.

e Eine vollständige Erhebung war nur für UE CTCAE-Grad ≥ 3 und UE von Interesse vorgesehen

f Daten nicht bewertbar, insbesondere da unklar ist, inwieweit UE, die zum Therapieabbruch führten, vollständig erhoben wurden

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. a. = nicht anwendbar; RR = Relatives Risiko; vs. = versus

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

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; Konsolidierungstherapie

circa 160 bis 270 Patientinnen und Patienten

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: 30. Mai 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.



Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive eine Patientenerinnerungskarte) enthält, zur Verfügung zu stellen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; Konsolidierungstherapie

Gemäß Fachinformation wird die Blinatumomab Monotherapie im Rahmen der Konsolidierung im Wechsel mit Chemotherapie angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Blinatumomab	69 006,56 € – 276 026,24 €

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

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 €	Zyklus 1: 28 Zyklus 2 – 4: je 28	28 – 112	2 800 € – 11 200 €

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:

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; 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 Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Blinatumomab zur Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-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 2. Juni 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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Blinatumomab
- **Handelsname:** Blincyto
- **Therapeutisches Gebiet:** akute lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amgen GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-03-01-D-1179

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 1,05 MB)

Modul 4

(PDF 4,48 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 11,40 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1186/>

02.06.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,27 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 359,97 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 211,30 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 Ärztesellschaften 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-1179*). 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 Blinatumumab**

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
MSD Sharp & Dohme GmbH	11.06.2025
Pfizer Pharma GmbH	20.06.2025
AstraZeneca GmbH	23.06.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.06.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); German Multicenter Study Group ALL (GMALL); Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	24.06.2025

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
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)						
Fr. Dr. Gökbuget	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)						
Hr. Prof. Dr. Cario	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Pfitzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Rabel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Spirius	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Hr. Dr. Kaulfuss	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AstraZeneca GmbH						
Fr. von Salisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Merens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

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® (Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1179)
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte der Stellungnahme</u></p> <p>Akute lymphatische Leukämie (ALL) bei Erwachsenen: Therapeutischer Bedarf</p> <ul style="list-style-type: none"> Die ALL ist eine Erkrankung der lymphatischen Vorläuferzellen, die im Knochenmark und in extramedullären Geweben entsteht. Es handelt es sich bei der ALL um eine seltene Erkrankung mit jährlich ca. 600 Neuerkrankungen unter Erwachsenen in Deutschland (1-3). Die derzeitige Behandlung der neu diagnostizierten, Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-) B-Vorläufer-ALL basiert auf einer Mehrkomponenten-Chemotherapie, die über 2 bis 3 Jahre angewendet wird. Intensive Chemotherapien sind schlecht verträglich und erreichen derzeit eine Langzeitüberlebensrate bei Erwachsenen von 40-50 % (4, 5). Das Ziel der Therapie der ALL ist die Heilung. Ein Rezidiv ist unbedingt zu vermeiden, da sich damit die Prognose dramatisch verschlechtert. Eine erneute, noch intensivere chemotherapeutische Behandlung ist im Rezidiv Therapiestandard, gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation (alloHSZT). Das mediane Überleben im Rezidiv beträgt wenige Monate, wobei weniger als jeder fünfte Patient bzw. Patientin langfristig 	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebiets des Arzneimittels Blincyto mit dem Wirkstoff Blinatumomab.</p> <p>Blincyto wurde als Orphan Drug zugelassen.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen aus der laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Studie E1910 zum Vergleich von einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab, dessen Ausmaß jeweils als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>überlebt (6, 7). Zudem ist die Lebensqualität häufig stark eingeschränkt, u.a. da etwa jeder zweite überlebende Patient bzw. Patientin an einer chronischen Graft versus host Erkrankung leidet (2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daher bleibt die Entwicklung wirksamerer und weniger toxischer Therapieansätze in der Erstlinie entscheidend, um die Überlebens- und Heilungsrate zu verbessern und Rezidive zu vermeiden. Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist unabhängig von Alter, MRD (messbare Resterkrankung)-Status, Philadelphia-Chromosom-Status und Behandlungsphase. Dies wird durch die vorliegende Evidenz und die bereits von den NCCN-Leitlinien vorgenommene Integration von Blinatumomab in etablierte Standardprotokolle der Erstlinientherapie bestätigt (8-10). <p>Studie E1910:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund der beschriebenen prekären Therapiesituation konzipierte die <i>ECOG-ACRIN-Studiengruppe (Eastern Cooperative Oncology Group–American College of Radiology Imaging Network)</i> bereits vor über 10 Jahren die nicht-kommerzielle (Investigator Initiated Trial, IIT) Phase III Studie E1910. Bei der <i>ECOG-ACRIN</i> Studiengruppe handelt es sich um eine in der Onkologie seit Jahrzehnten etablierte unabhängige amerikanische Studiengruppe mit den Schwerpunkten Krebsprävention, -diagnose, -behandlung und -überwachung. Die Studie E1910 startete 2013 unter der Sponsorschaft des <i>National Cancer</i> 	<p>Zu den Nebenwirkungen sind die Daten limitiert, da in der Studie E1910 nur bestimmte Kategorien von unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben worden sind. So liegen keine Daten zu schwerwiegenden UE und keine geeigneten Daten für Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Bei den schweren UE zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.</p> <p>Insgesamt wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise für den festgestellten Zusatznutzen wird insgesamt in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Institute (NCI)</i>. Amgen stellte die Studienmedikation Blinatumomab zur Verfügung, war jedoch nicht an der Planung, Durchführung und Erstauswertung der Studie beteiligt (5, 8, 11).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie E1910 untersuchte den Nutzen von Blinatumomab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von 30 bis 70 Jahren mit <i>BCR::ABL1</i>-negativer B-Vorläufer-ALL, die nach Induktions- und Intensivierungstherapie eine MRD-negative Remission (definiert als < 0,01 % leukämische Zellen im Knochenmark) erreicht hatten. Trotz dieses frühen Therapieerfolgs bleibt bei vielen Patientinnen und Patienten das Rezidivrisiko hoch, da sie dennoch über nicht nachweisbare leukämische Zellen verfügen könnten (5). • In Summe wurden 286 Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem MRD-Status randomisiert und erhielten entweder Blinatumomab und Konsolidierungstherapie oder Konsolidierungstherapie alleine. Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben und als sekundärer Endpunkt das rezidivfreie Überleben (RFS) definiert (5, 8, 11). • Bei der dritten geplanten Interimsanalyse war der Überlebensvorteil zugunsten von Blinatumomab + Chemotherapie so groß, dass das Daten- und Sicherheitsüberwachungskomitee im September 2022 die Veröffentlichung der Ergebnisse empfahl (5). • Die 5-Jahres-Überlebensrate der Gesamtpopulation (MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten) betrug 	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm 79,1 % und liegt damit deutlich über der des Chemotherapie-Arms (58,3 %). Das Risiko zu versterben konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie mehr als halbiert werden (Hazard Ratio (HR): 0,47; 95 %-KI [0,30; 0,74]; p < 0,001).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auch das RFS konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert werden (HR: 0,53; 95 %-KI [0,35; 0,81]; p = 0,003). Die 5-Jahres-RFS-Rate betrug unter Blinatumomab + Chemotherapie 75,6 % gegenüber 57,2 % unter Chemotherapie allein. • Ergebnisse zur Verträglichkeit: Bedingt durch die unterschiedlichen Therapieregime war die Dauer der Konsolidierungstherapie und somit die Beobachtungsdauer zu sicherheitsrelevanten Endpunkten im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm im Vergleich zum alleinigen Chemotherapie-Arm mehr als doppelt so lange. Darüber hinaus war die Beobachtungsdauer zusätzlich durch die höhere Mortalität im Chemotherapie-Arm reduziert. Es wurden für Blinatumomab keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet. Die vorliegenden Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil der Immuntherapie mit Blinatumomab. Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der Behandlung mit Blinatumomab können bekannte unerwünschte Wirkungen wie etwa das Zytokin-Freisetzungsyndrom (mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, 	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kopfschmerzen, Hypotonie) antizipiert und gut behandelt werden.</p> <p>Position von Amgen (Gesamtschau):</p> <p>Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie E1910 zeigen in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität eine deutliche Überlegenheit von Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie in der Konsolidierungstherapie von erheblichem Ausmaß. Ferner können die 5-Jahresdaten der beiden Endpunkte Gesamtüberleben und RFS auf eine Heilung dieser Patientinnen und Patienten hindeuten. Des Weiteren wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet.</p> <p>Mit Blinatumomab steht somit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie eine neue, hoch effektive und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Zusammenfassend ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Blinatumomab.</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 beigefügt 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. Kuratives Behandlungsziel / Heilung II. Altersgruppe der Studie bildet die therapeutische Lücke ab III. MRD-positive Patientinnen und Patienten ohne Randomisierung IV. Exposition mit der Studienmedikation V. Ergänzung von Rituximab und CD20 als Stratifizierungsfaktoren VI. Angaben zu Begleitmedikation, Folgetherapien und Protokollabweichungen VII. Anwendung von Blinatumomab im Kontrollarm außerhalb des Protokolls VIII. Weitere Aspekte 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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. 19	<p>I) Kuratives Behandlungsziel / Heilung</p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>Der Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung dargestellt. Es bestehen Unsicherheiten, inwieweit das kurative Behandlungsziel bereits nach der Intensivierungstherapie und vor Erhalt der Konsolidierungsphase als erreicht angesehen wird.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der grundsätzliche Therapieanspruch bei neu diagnostizierter ALL ist, unabhängig vom Alter der Patientin bzw. des Patienten, eine Heilung der Erkrankung. Rezidive treten in der Regel bis zu 5 Jahre nach Diagnose auf, danach nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (12). Daher kann erst bei einer Rezidivfreiheit über 5 Jahre mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Heilung angenommen werden, jedoch nicht bereits nach der Intensivierungs- oder Konsolidierungstherapie.</p> <p>Das RFS konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert werden (HR: 0,53; 95 %-KI [0,35; 0,81]; p = 0,003). Die 5-Jahres-RFS-Rate betrug unter Blinatumomab + Chemotherapie 75,6 % gegenüber 57,2 % unter Chemotherapie allein.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Rezidivfreies Überleben</u></p> <p>Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) ist definiert als Zeit ab Randomisierung/Aufnahme in Step 3 bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Ein Rezidiv nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) oder einer kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) war folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder • > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks,) oder • isoliertes Rezidiv im Zentralnervensystem (ZNS). <p>CR war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1.000/mm^3$) und • Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/mm^3$) und

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung dargestellt. Die in dieser Indikation als maßgeblich betrachtete Zeitspanne des RFS von 5 Jahren nach erreichter Remission – als Kriterium für eine Heilung – wird unter der Kombinationstherapie mit Blinatumomab + Chemotherapie signifikant häufiger erreicht als unter alleiniger Chemotherapie. Daraus ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • keine Blasten im peripheren Blut und • ausreichende Zellularität mit Hämatopoese aller drei Linien im Knochenmark und • ≤ 5 % leukämische Blasten im Knochenmark und • extramedulläre Leukämie, wie ZNS- oder Weichteilbeteiligung, durfte nicht vorhanden sein. <p>Die Definition einer CRi entsprach der einer CR, mit der Ausnahme, dass eine unvollständige Regeneration</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Thrombozyten (> 75 und $< 100 \times 10^9/l$ (> 75.000 und $< 100.000 \text{ mm}^3$) unabhängig von Thrombozyteninfusionen) oder • der Neutrophilenzahl ($> 0,75$ aber $< 1 \times 10^9/l$ (> 750 aber $< 1.000/\text{mm}^3$)) <p>vorliegen konnte.</p> <p>Die zytogenetischen Analysen der Knochenmarkproben erfolgten zentral durch Labore des Komitees „Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN) Leukemia Translational Research Laboratory“.</p> <p>Für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab alternierend</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>mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Rezidivfreien Überlebens wird als deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Es bestehen jedoch Unsicherheiten, inwieweit das kurative Behandlungsziel bereits nach der Intensivierungstherapie und vor Erhalt der Konsolidierungsphase als erreicht angesehen werden kann.</p>
S.44	<p>II) Altersgruppe der Studie bildet die therapeutische Lücke ab G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>An der Studie konnten Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 30 und ≤ 70 Jahre teilnehmen. In beiden Behandlungsgruppen betrug das mittlere Alter ca. 50 Jahre. Da Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet ab 18 Jahren zugelassen ist, bildet die Studie nicht die Altersgruppe < 30 Jahre und > 70 Jahre ab.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Altersbegrenzung von 30 bis 70 Jahren wurde von der ECOG-ACRIN-Studiengruppe festgelegt, um eine Überschneidung mit der Studie ALLIANCE A041501 (NCT03150693) zu vermeiden, die sich auf Jugendliche und junge Erwachsene konzentrierte. Obwohl die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie E1910.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie E1910 auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.</p> <p>Limitationen ergeben sich daraus, dass keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen.</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>Studie E1910 Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren hätte einschließen können, wurde bewusst durch die <i>ECOG-ACRIN</i>-Studiengruppe entschieden, jüngere Erwachsene auszuschließen, um eine Konkurrenz bei der Rekrutierung zu vermeiden und die Integrität beider Studien zu gewährleisten.</p> <p>Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist unabhängig von Alter, MRD-Status, Ph-Status und Behandlungsphase. Die Wirksamkeit von Blinatumomab konnte in verschiedensten Altersgruppen – vom Säugling bis zu älteren Patientinnen und Patienten – mit neu diagnostizierter B-ALL klinisch nachgewiesen werden (13-16).</p> <p>Auf dem EHA-Kongress 2025 wurden Ergebnisse der <i>ECOG-ACRIN</i> E1910-Studie zur Rolle von Blinatumomab in der Konsolidierungstherapie in einer Subgruppe von 102 jüngeren Erwachsenen (30 bis 39 Jahre) mit neu diagnostizierter, BCR::ABL1-negativer B-ALL vorgestellt (17). Nach abgeschlossener Induktionstherapie befanden sich 87 dieser Patientinnen und Patienten in kompletter Remission (CR / CRi), darunter 47 mit negativer MRD. Diese wurden randomisiert, wobei 21 Blinatumomab + Chemotherapie und 26 Chemotherapie erhielten. 29 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in der Blinatumomab-Gruppe hatten eine Erkrankung mit hohem molekularem Risiko, verglichen mit nur 15 % in der Chemotherapie-Gruppe. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug 100 % in der Blinatumomab-</p>	<p>Es ergeben sich weitere Unsicherheiten durch den Einschluss von MRD-positiven Personen ohne Randomisierung in den Interventionsarm. Zusätzlich bildet die Studie E1910 durch die Studienteilnahme von Patientinnen und Patienten ausschließlich im Alter ≥ 30 und ≤ 70 Jahre nur diese Altersgruppe und nicht die im Anwendungsgebiet ebenfalls zugelassene Altersgruppe < 30 Jahre und > 70 Jahre ab. Es ergeben sich Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das gesamte Anwendungsgebiet.</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen bestehen relevante Unsicherheiten dahingehend, dass für die SUE keine Daten und für Therapieabbrüche aufgrund von UE keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p>Insgesamt leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.</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>Gruppe und 73 % in der Chemotherapie-Gruppe ($p = 0,009$). Das 3-Jahres-RFS lag bei 90 % bzw. 69 % zugunsten von Blinatumomab ($p = 0,03$). Diese Ergebnisse zeigen, dass Blinatumomab auch das Überleben junger Erwachsener mit B-ALL signifikant verbessern kann. Die Autoren sprechen sich daher klar für die Integration von Blinatumomab als festen Bestandteil in der Therapie von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-ALL aus.</p> <p>Auch bei älteren Patientinnen und Patienten (> 70 Jahren) besteht ein hoher medizinischer Bedarf bei der Therapie der ALL; das Gesamtüberleben ist im Vergleich zu jüngeren Patientinnen und Patienten deutlich schlechter, u.a. bedingt durch Komorbiditäten und eine reduzierte Verträglichkeit intensiver Chemotherapien. Erste Ergebnisse aus aktuell laufenden Studien in dieser Altersgruppe legen nahe, dass eine Kombination milderer Chemotherapieregime mit hoch wirksamen Immuntherapien wie Blinatumomab für diese Patientinnen und Patienten die wirksamste und zugleich verträglichste Kombination darstellt (16).</p> <p>Die einarmige BOLD-Studie der GMALL (German Multicenter Group for Adult ALL) untersuchte eine neue, altersangepasste Therapie für ältere Patientinnen und Patienten (56 bis 76 Jahre, medianes Alter 66 Jahre) mit neu diagnostizierter, Ph- B-ALL. Diese Patientengruppe spricht nur eingeschränkt auf intensive, pädiatriebasierte Behandlungsschemata an. Ziel der Studie war es,</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>die Effektivität und Sicherheit einer Kombination aus dosisreduzierter Chemotherapie und der Immuntherapie Blinatumomab zu bewerten. Nach einer Induktions-Chemotherapie erhielten die Patientinnen und Patienten 4 Zyklen Blinatumomab im Wechsel mit altersangepasster Konsolidierungstherapie (hochdosiertes Methotrexat / Asparaginase, hochdosiertes Cytarabin, Reinduktion und Erhaltungstherapie). In der Wirksamkeitsanalyse wurden 47 Patientinnen und Patienten ausgewertet. 85 % von ihnen erreichten eine CR nach dem ersten Blinatumomab-Zyklus; bei 88 % der Betroffenen konnte zusätzlich eine MRD-Negativität nachgewiesen werden – darunter 82 % mit vollständiger molekularer Remission. Die Sterblichkeit in der Induktionsphase war mit 4 % gering. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 80 %, nach 3 Jahren lebten noch 67 % der Patientinnen und Patienten. Nur 3 Patientinnen und Patienten erhielten eine alloHSZT in erster Remission. Zum Vergleich wurden historische Daten einer älteren GMALL-Studie mit Standardtherapie herangezogen. Hier zeigte sich, dass das neue BOLD-Protokoll mit Blinatumomab nicht nur zu höheren Remissionsraten führte (85 % vs. 78 %), sondern auch eine signifikant höhere Rate molekularer Remissionen erzielte (82 % vs. 55 %, $p = 0,006$). Die Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren (67 % vs. 49 %) und die Remissionsdauer (83 % vs. 58 %) waren ebenfalls besser als im Standardtherapiearm, obwohl auf mehrere Chemotherapiezyklen</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>verzichtet wurde. Insgesamt bewerteten die Studienautoren das BOLD-Schema und damit den Einsatz von Blinatumomab in Kombination mit dosisreduzierter Chemotherapie für ältere Patientinnen und Patienten als gut verträglich und hochwirksam (13).</p> <p>Fazit:</p> <p>An der Studie E1910 konnten Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 30 und ≤ 70 Jahre teilnehmen. Weitere Studien bilden die Altersgruppe < 30 Jahre und > 70 Jahre ab und zeigen ein vergleichbares Risiko / Nutzenprofil für den Einsatz von Blinatumomab. Basierend auf der vorliegenden Datenlage schließt die European Medicines Agency (EMA) ebenso auf ein positives Risiko / Nutzenprofil und empfahl folgerichtig die Zulassung von Blinatumomab durch die Europäische Kommission in der neu diagnostizierten B-Vorläufer-ALL ab 18 Jahren.</p>	
S. 46	<p>III) MRD-positive Patientinnen und Patienten ohne Randomisierung</p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>Mit Amendment 14 (23.05.2018), ca. 4 Jahre nach Einschluss der ersten Person in Step 3, wurden 18 MRD-positive Personen ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen. Es ist</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie E1910.</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><i>unklar, zu welcher Verzerrung die aufgehobene Randomisierung der MRD-positiven Personen führt.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Anfangsphase der Studie E1910 wurden alle Patientinnen und Patienten 1:1 in die Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab + Chemotherapie oder in die Konsolidierungstherapie mit alleiniger Chemotherapie randomisiert, wobei u.a. nach dem MRD-Status nach Intensivierungstherapie (positiv; negativ) stratifiziert wurde. Im März 2018 sprach die U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung für Blinatumomab für Patientinnen und Patienten aus, die nach der Intensivierungstherapie nach wie vor MRD-positiv waren. Somit wurden mit dem darauffolgenden Amendment 14 (23.05.2018) der Stratifizierungsfaktor MRD-Status entfernt und ab diesem Zeitpunkt alle neu eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die nach der Intensivierungstherapie MRD-positiv waren, aus ethischen Gesichtspunkten direkt dem Behandlungsarm Blinatumomab + Chemotherapie zugewiesen. In Summe wurden daraus folgend 18 MRD-positive Patientinnen und Patienten ohne Randomisierung dem Behandlungsarm Blinatumomab + Chemotherapie zugewiesen.</p> <p>Die Auswertungen wurden getrennt für MRD-positive bzw. MRD-negative Patientinnen und Patienten und die Gesamtpopulation</p>	<p>Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie E1910 auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.</p> <p>Limitationen ergeben sich daraus, dass keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen.</p> <p>Es ergeben sich weitere Unsicherheiten durch den Einschluss von MRD-positiven Personen ohne Randomisierung in den Interventionsarm. Zusätzlich bildet die Studie E1910 durch die Studienteilnahme von Patientinnen und Patienten ausschließlich im Alter ≥ 30 und ≤ 70 Jahre nur diese Altersgruppe und nicht die im Anwendungsgebiet ebenfalls zugelassene Altersgruppe < 30 Jahre und > 70 Jahre ab. Es ergeben sich Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das gesamte Anwendungsgebiet.</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen bestehen relevante Unsicherheiten dahingehend, dass für die SUE keine Daten und für Therapieabbrüche aufgrund von UE keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p>Insgesamt leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.</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>(MRD-positiver und MRD-negativer Status) durchgeführt. Die Effektschätzer für die MRD-negative bzw. -positive Population und der Gesamtpopulation sind vergleichbar. Somit kann von einem geringen Einfluss auf das Verzerrungspotential ausgegangen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der Zulassungserweiterung von Blinatumomab für MRD-positive Patientinnen und Patienten im Jahr 2018 in den USA wurde diese Patientenpopulation aus ethischen Gründen nicht mehr randomisiert, sondern direkt dem Blinatumomab + Chemotherapie Arm zugewiesen. Die vorliegenden, nach MRD-Status ausgewerteten Effektschätzer deuten auf ein daraus folgendes geringes Verzerrungspotential hin.</p>	
S. 46	<p>IV) Exposition mit der Studienmedikation</p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>[...] sowie eine zusammenfassende Darstellung von Expositionsdaten (u. a. Anzahl durchgeführter Behandlungszyklen) liegen nicht vor.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In nachfolgender Tabelle werden die Daten zur Exposition mit der Studienmedikation nachgereicht:</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Studie E1910 Exposition mit der Studienmedikation	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147	Arm D Chemotherapie¹⁾ N = 128
<i>Anzahl an Zyklen gesamt</i>		
MW (SD)	5.2 (3.0)	3.1 (1.3)
Median (min; max)	7.0 (1; 8)	4.0 (1; 4)
<i>Anzahl an Zyklen mit Blinatumomab</i>		
MW (SD)	2.9 (1.2)	- (-)
Median (min; max)	4.0 (1; 4)	- (-)
<i>Anzahl an angetretenen Zyklen mit Blinatumomab, n (%)</i>		
Zyklus 1	147 (100.0)	-
Zyklus 2	129 (87.8)	-
Zyklus 3	77 (52.4)	-
Zyklus 4	74 (50.3)	-
<i>Anzahl an Zyklen mit Chemotherapie</i>		
Mean (SD)	3.7 (0.8)	3.1 (1.3)
Median (min; max)	4.0 (1; 4)	4.0 (1; 4)
<i>Anzahl an angetretenen Zyklen mit Chemotherapie, n (%)</i>		
Zyklus 1	92 (62.6)	120 (93.8)
Zyklus 2	84 (57.1)	91 (71.1)
Zyklus 3	84 (57.1)	82 (64.1)
Zyklus 4	78 (53.1)	75 (58.6)

¹⁾ Es haben außerhalb des Protokolls 34 Personen (25,4 %) des Kontrollarms Blinatumomab erhalten.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Vorgeschlagene Änderung:

Die Daten zur Exposition mit der Studienmedikation wurden nachgereicht. Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab + Chemotherapie behandelt wurden, erhielten im Durchschnitt 5,2 Zyklen Studienmedikation, wovon im Durchschnitt mit 3,7 Zyklen Chemotherapie und 2,9 Zyklen Blinatumomab behandelt

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)
	wurde. Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt mit 3,1 Zyklen Chemotherapie behandelt.	
S. 45	<p>V) Ergänzung von Rituximab und CD20 als Stratifizierungsfaktoren</p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>Mit Amendment 9 (13.03.2017), ca. 3 Jahre nach Einschluss der ersten Person in Step 3, wurden zusätzlich die Stratifizierungsfaktoren „Rituximab-Anwendung“ und „CD20-Status“ aufgenommen. Angaben dazu, wie viele Personen zuvor bereits eingeschlossen wurden, konnten nicht identifiziert werden. Jedoch wurden für beide Faktoren von ca. 38,0–41,0 % der Teilnehmenden keine Angaben erhoben, weshalb davon ausgegangen wird, dass es sich um den Anteil an Personen handelt, die vor dem Amendment in die Studie eingeschlossen wurden. Die randomisierte Zuteilung an sich wird hierdurch nicht weitergehend beeinträchtigt.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Jahr 2016 wurde die Empfehlung zur Anwendung von Rituximab bei CD20-positiven Patientinnen und Patienten in die NCCN (National Comprehensive Cancer Network)-Leitlinie aufgenommen (18). Um dieser Anpassung in der Versorgungsempfehlung</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Phase-III-Studie E1910 vor. Es handelt sich bei der Studie E1910 um eine laufende, randomisierte, kontrollierte, offene Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie (4+4=8 Zyklen) gegenüber einer alleinigen Chemotherapie (4 Zyklen) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten BCR/ABL-negativen B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen einer Konsolidierungstherapie. Die Studie wird in 77 Studienzentren in den USA, Kanada und Israel durchgeführt.</p> <p>Die Studie umfasst mehrere Studienphasen: Registrierungsphase (Step 0), Induktionsphase (Step 1), Intensivierungsphase (Step 2), Konsolidierungsphase (Step 3) und Erhaltungsphase (Step 4). Blinatumomab wird gemäß Studienprotokoll ausschließlich in Step 3 eingesetzt. Vor Randomisierung konnten die Patientinnen und</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)
	<p>Rechnung zu tragen, wurden mit dem Protokoll-Amendment 9 vom 13.03.2017 zwei zusätzliche Stratifizierungsfaktoren in die Studie E1910 aufgenommen: „Rituximab-Anwendung“ (ja; nein; nicht erhoben) und „CD20-Status“ (positiv; negativ; nicht erhoben). Zum Zeitpunkt der Einführung der beiden Stratifizierungsfaktoren waren bereits 113 Patientinnen und Patienten randomisiert, wodurch für 37,5 % des Studienarms Blinatumomab + Chemotherapie und für 41,8 % des Kontrollarms keine Daten zu den beiden Stratifizierungsfaktoren vorliegen.</p> <p>Die Möglichkeit der Integration neuer Erkenntnisse zu bedeutenden prognostischen Faktoren und neuen Behandlungsoptionen – in diesem Fall die Rituximab-Anwendung bei CD20-positiven Patientinnen und Patienten – unterstreicht den Stellenwert von randomisierten kontrollierten Studien in Krankheitsbildern wie der B-ALL, bei denen die Studien über mehrere Jahre durchgeführt werden.</p> <p>Damit wird sichergestellt, dass das Gleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen im Hinblick auf zentrale prognostische Faktoren gewahrt bleibt.</p> <p>Fazit:</p>	<p>Patienten einer allogenen Stammzelltransplantation (alloHSZT) zustimmen.</p> <p>In Step 3 wurden insgesamt 286 Personen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm (N = 152; Blinatumomab und Chemotherapie) oder Kontrollarm (N = 134; Chemotherapie) - stratifiziert nach den Kriterien „Alter“ (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), „MRD-Status nach Intensivierungs-Chemotherapie“ (positiv; negativ), „CD20-Status“ (positiv; negativ), „Rituximab-Anwendung“ (ja; nein), „Absicht, eine alloHSZT zu erhalten“ (geplant; nicht geplant) - randomisiert.</p> <p>Mit Amendment 14 (23.05.2018) nach FDA-Zulassung für MRD-positive Personen (definiert als MRD-Status $\geq 0,01\%$ bzw. $\geq 10^{-4}$), konnten diese ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen werden. Obwohl der Anteil bezogen auf das Step 3 Analysis Set (N = 286) mit 6,3 % gering ist, beträgt der Anteil an Personen 11,8 % im Interventionsarm (N = 152); bezogen auf die Gesamtzahl an MRD-positiven Personen (N = 62) wurden 29,0 % der Teilnehmenden in den Interventionsarm ohne Randomisierung eingeschlossen.</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)
	Die Aufnahme der Stratifizierungsfaktoren „Rituximab-Anwendung“ und „CD20-Status“ war eine wichtige Maßnahme, um die Gleichverteilung wichtiger bekannter bzw. neu erkannter prognostischer Faktoren aufrechtzuerhalten. Wie vom G-BA festgestellt, wird die Randomisierung dadurch nicht weitergehend beeinträchtigt.	Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Interimsdatenschnitts vom 23.06.2023 herangezogen.
S. 45	VI) Angaben zu Begleitmedikation, Folgetherapien und Protokollabweichungen G-BA Nutzenbewertung: <i>Es konnten keine Angaben zu Begleitmedikation, Folgetherapien und Protokollabweichungen für beide Behandlungsarme des Step 3 Analysis Set ab Step 3 identifiziert werden.</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Angaben zur Begleitmedikation

Im Rahmen der Studie wurde die Begleitmedikation zur Prävention einer Graft versus Host Disease für Patientinnen und Patienten, die sich einer alloHSZT unterzogen, erhoben. Die Daten werden in den nachfolgenden Tabellen nachgereicht:

**Table 14-8.3. Summary of Concomitant Medications (GvHD Prophylaxis)
(Step 3 Safety Analysis Set - Subjects who received Allogeneic SCT)**

	On-protocol Allogeneic SCT		Off-protocol Allogeneic SCT	
	SOC Chemotherapy + Blinatumomab (N = 37) n (%)	SOC Chemotherapy (N = 28) n (%)	SOC Chemotherapy + Blinatumomab (N = 11) n (%)	SOC Chemotherapy (N = 13) n (%)
GvHD prophylaxis				
Number of subjects reporting use of GvHD prophylaxis	25 (67.6)	17 (60.7)	5 (45.5)	4 (30.8)
Tacrolimus	9 (24.3)	7 (25.0)	1 (9.1)	2 (15.4)
Sirolimus	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ATG	1 (2.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Methotrexate	3 (8.1)	6 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mycophenolate	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
Other	9 (24.3)	2 (7.1)	3 (27.3)	2 (15.4)

Page 1 of 1

Step 3 safety analysis set includes all subjects in the Step 3 analysis set who take at least 1 dose of protocol-specified therapies.

N = Number of subjects in the analysis set. n = Number of subjects with observed data. GvHD = Graft versus host disease. SCT = Stem cell transplant.

Subjects receiving allogeneic SCT: The subcategories within each category are mutually exclusive. Subjects are included within each subcategory.

ATG = Anti-thymocyte globulin.

Data cut-off date: 23JUN2023

Program: /userdata/stat/amg103/onc/20129152/analysis/primary/tables/t-sum-cm-gvhd-s3saf.sas

Output: t14-08-003-sum-cm-gvhd-s3saf.rtf (Date generated: 23AUG2023:23:47) Source data: adam.adsl adam.adcm

Quelle: (19)

Angaben zu Folgetherapien

Table 14-1.1. Study 20129152: Subject Disposition for Step 3 Subjects (Step 3 Analysis Set)

	SOC Chemotherapy + Blinatumomab			SOC Chemotherapy			Total
	MRD Positive (N=40) n (%)	MRD Negative (N=112) n (%)	Overall (N=152) n (%)	MRD Positive (N=22) n (%)	MRD Negative (N=112) n (%)	Overall (N=134) n (%)	Overall (N=286) n (%)
Step 3 - Consolidation (Randomization/Registration)							
Subjects receiving off-protocol blinatumomab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (54.5)	22 (19.6)	34 (25.4)	34 (11.9)
Subjects receiving allogeneic SCT	20 (50.0)	28 (25.0)	48 (31.6)	11 (50.0)	33 (29.5)	44 (32.8)	92 (32.2)
On-protocol	15 (37.5)	22 (19.6)	37 (24.3)	6 (27.3)	22 (19.6)	28 (20.9)	65 (22.7)
Off-protocol	6 (15.0)	6 (5.4)	12 (7.9)	5 (22.7)	12 (10.7)	17 (12.7)	29 (10.1)
Subjects receiving Salvage Off-protocol therapy for CAR-T	3 (7.5)	2 (1.8)	5 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.5)	7 (2.4)

Page 1 of 1

Step 3 analysis set includes all Step 3 randomized or registered subjects.

MRD positive prior to step 3: MRD value $\geq 0.01\%$. MRD negative prior to step 3: MRD value $< 0.01\%$.

N = Number of subjects in the analysis set. n = Number of subjects with observed data.

SCT = Stem cell transplant. CAR-T = Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy.

First subject enrolled: 07JUN2014 Last subject enrolled: 18OCT2019

Step 3 subjects who complete treatment per protocol are subjects who complete all planned Step 3 treatment (i.e., all planned blinatumomab cycles, consolidation cycles or allogeneic transplant) and all maintenance cycles, when planned.

Subjects receiving allogeneic SCT: The subcategories within each category are mutually exclusive. Subjects are included within each subcategory.

Data cut-off date: 23JUN2023

Program: /userdata/stat/amg103/meta/e1910/analysis/fda_rtq/tables/t-fda-20231114-dispo-aaid1910-stp3.sas

Output: t14-01-001-fda-20231114-dispo-aaid1910-stp3.rtf (Date generated: 12DEC2023:04:21) Source data: a1910.adsl

Quelle: (20)

Angaben zu Protokollabweichungen

**Table 14.3.2. Summary of Protocol Deviations
(Step 3 with Randomized/Registered)**

Study Step Deviation Type	SOC Chemotherapy + Blinatumomab			SOC Chemotherapy			Total
	MRD Positive (N = 40) n (%)	MRD Negative (N = 112) n (%)	Overall (N = 152) n (%)	MRD Positive (N = 22) n (%)	MRD Negative (N = 112) n (%)	Overall (N = 134) n (%)	Overall (N = 286) n (%)
Step 3 - Consolidation (Randomization/Registration)							
Number of subjects with at least one protocol deviation	25 (62.5)	63 (56.3)	88 (57.9)	9 (40.9)	64 (57.1)	73 (54.5)	161 (56.3)
NPT or prohibited concomitant medication while on-study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject's treatment was administered/prescribed/modified not in accordance with protocol guidelines	7 (17.5)	34 (30.4)	41 (27.0)	2 (9.1)	28 (25.0)	30 (22.4)	71 (24.8)
Failure to discontinue treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject ineligible	6 (15.0)	8 (7.1)	14 (9.2)	3 (13.6)	13 (11.6)	16 (11.9)	30 (10.5)
Subject was stratified incorrectly	3 (7.5)	6 (5.4)	9 (5.9)	3 (13.6)	11 (9.8)	14 (10.4)	23 (8.0)
Subject was unable to complete QOL forms due to site's error	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject's labs/tests/scans/assessments were not obtained as required per protocol	16 (40.0)	28 (25.0)	44 (28.9)	6 (27.3)	33 (29.5)	39 (29.1)	83 (29.0)
Other	1 (2.5)	5 (4.5)	6 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.1)
Step 4 - Maintenance							
Number of subjects with at least one protocol deviation	8 (20.0)	48 (42.9)	56 (36.8)	2 (9.1)	45 (40.2)	47 (35.1)	103 (36.0)

Page 1 of 2

Step 3 analysis set includes all Step 3 randomized or registered subjects.

N = Number of subjects registered. n = Number of subjects with observed data.

QOL = Quality of Life.

Data cut-off date: 23JUN2023

Program: /userdata/stat/amg103/meta/e1910/analysis/mhra_eu_rtq_e1910/tables/t-subj-dv-sum-stp3.sas

Output: t-14-003-002-subj-dv-sum-stp3.rtf (Date Generated: 27MAY24:04:30:10.) Source: adam.adsl, adampa.addv

**Table 14.3.2. Summary of Protocol Deviations
(Step 3 with Randomized/Registered)**

Study Step Deviation Type	SOC Chemotherapy + Blinatumomab			SOC Chemotherapy			Total
	MRD Positive (N = 40) n (%)	MRD Negative (N = 112) n (%)	Overall (N = 152) n (%)	MRD Positive (N = 22) n (%)	MRD Negative (N = 112) n (%)	Overall (N = 134) n (%)	Overall (N = 286) n (%)
NPT or prohibited concomitant medication while on-study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject's treatment was administered/prescribed/modified not in accordance with protocol guidelines	6 (15.0)	20 (17.9)	26 (17.1)	2 (9.1)	21 (18.8)	23 (17.2)	49 (17.1)
Failure to discontinue treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject ineligible	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject was stratified incorrectly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was unable to complete QOL forms due to site's error	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject's labs/tests/scans/assessments were not obtained as required per protocol	4 (10.0)	40 (35.7)	44 (28.9)	1 (4.5)	36 (32.1)	37 (27.6)	81 (28.3)
Other	1 (2.5)	5 (4.5)	6 (3.9)	0 (0.0)	4 (3.6)	4 (3.0)	10 (3.5)

Page 2 of 2

Step 3 analysis set includes all Step 3 randomized or registered subjects.

N = Number of subjects registered. n = Number of subjects with observed data.

QOL = Quality of Life.

Data cut-off date: 23JUN2023

Program: /userdata/stat/amg103/meta/e1910/analysis/mhra_eu_rtq_e1910/tables/t-subj-dv-sum-stp3.sas

Output: t-14-003-002-subj-dv-sum-stp3.rtf (Date Generated: 27MAY24:04:30:10) Source: adam.adsl, adampa.addv

Quelle: (21)

	<p>Von den gelisteten Protokollabweichungen betrachtet Amgen „Behandlung des/der Patienten / Patientin wurde nicht gemäß den Protokollrichtlinien verabreicht / verschrieben / modifiziert“ oder „Patient / in nicht geeignet“ als wichtige Protokollabweichungen, die die Interpretation der Wirksamkeitsdaten beeinflussen könnten. Folglich wurde eine Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens mit dem Per-Protokoll-Analyse-Set für die MRD-negative Patientenpopulation durchgeführt, welche alle Patientinnen und Patienten mit diesen beiden Protokollabweichungen ausschloss (Abbildung 14-4.1.2 aus dem CSR] (8).</p> <p>Fazit:</p> <p>Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse im Per-Protokoll-Analyse-Set war konsistent mit dem im vollständigen Analyse-Set, was darauf hinweist, dass der Einfluss dieser wichtigen Protokollabweichungen auf die Wirksamkeitsdaten begrenzt ist.</p>	
S. 46	<p>VII) Anwendung von Blinatumomab im Kontrollarm außerhalb des Protokolls</p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>25,4 % Personen des Kontrollarms haben außerhalb des Protokolls Blinatumomab erhalten. Während der Studie war eine Behandlung mit Blinatumomab im Kontrollarm nicht vorgesehen. Angaben zu den Gründen und dem Zeitpunkt konnten nicht identifiziert werden.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Es erfolgte eine detaillierte Prüfung der patientenindividuellen Daten der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms die außerhalb des Protokolls Blinatumomab erhielten. Die Gabe erfolgte im Zeitrahmen zwischen 6 und 48 Monaten nach Beginn der Induktions-Chemotherapie. Bei den dokumentierten Gründen</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

	<p>wurde unter anderem MRD-Positivität berichtet, die den Prüfarzt zur Behandlung mit Blinatumomab veranlassten.</p> <p>Trotz der Gabe von Blinatumomab können die oben beschriebenen positiven signifikanten Effekte erreicht werden und erlauben eine konservative Interpretation der Daten, die in einem erheblichen Zusatznutzen münden.</p>	
S. 46	<p>VIII) Weitere Aspekte</p> <p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p><i>Bei den Studien-/Patientencharakteristika konnten z. T. geringfügig unterschiedliche Angaben bezüglich der Anzahl an Personen mit MRD-Positivität bzw. mit Erhalt einer alloHSZT außerhalb des Protokolls beobachtet werden. Zum positiven MRD-Status zu Baseline von Step 3 wird im Studienbericht für den Kontrollarm überwiegend eine Anzahl von 62 Personen berichtet; bei den Baseline-Charakteristika zu Step 3 wird aber auch eine Anzahl von 63 Personen mit positivem MRD-Status angegeben. Bezüglich „Erhalt einer alloHSZT“ ergibt für beide Behandlungsgruppen die Anzahl an gemäß Protokoll und außerhalb des Protokolls durchgeführten alloHSZT nicht die Gesamtzahl an alloHSZT; die Angaben unterscheiden sich in beiden Behandlungsarmen um jeweils eine Person.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der MRD-Status wurde vom zentralen Labor der ECOG-ACRIN Studiengruppe bestimmt und in den Patientencharakteristika zu Baseline festgehalten. Das Labor der ECOG-ACRIN Studiengruppe stand regelmäßig im engen Austausch mit den Studienzentren, um die korrekte Erfassung der Patientencharakteristika zu gewährleisten. Dennoch wurde versehentlich bei einem Patienten / einer Patientin der MRD-Status im Randomisierungssystem nicht korrekt erfasst. Die Wirksamkeitsanalysen erfolgten jedoch anhand</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>des durch das Zentrallabor festgehaltenen MRD-Status, womit die Daten des Patienten bzw. der Patientin korrekt in die Analysen einfließen.</p> <p>Im Laufe der Studie wurde für jeweils einen Patienten bzw. eine Patientin in beiden Behandlungsarmen der Erhalt einer alloHSZT sowohl gemäß als auch außerhalb des Protokolls berichtet. Da sich damit beide Ereignisse jeweils auf die gleichen Personen bezogen, wurden diese nicht aufsummiert.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die geringfügigen Abweichungen wurden von der <i>ECOG-ACRIN</i>-Studiengruppe an Amgen übermittelt und in den Auswertungen entsprechend berücksichtigt. Daraus ergibt sich keine Einschränkung in der Robustheit der Studienergebnisse.</p>	
--	---	--

Literaturverzeichnis

1. Amgen GmbH 2025. Blinatumomab (BLINCYTO®) Amgen GmbH Modul 3 F; Zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter und Säuglingen mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL.
2. Wolff DZ, Robert; Scheid, Christoph; Luft, Thomas; Mielke, Stephan; Dreger, Peter; Finke, Jürgen; Holler, Ernst; Greinix, Hildegard; Halter, Jörg 2023. Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@guideline/html/index.html#:~:text=Die%20chronische%20Graft%2Dversus%2DHost,bis%2018%20Monaten%20erstmalig%20auf>. [Abgerufen am: 13.06.2025]
3. Kraywinkel K, Spix C 2017. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. Der Onkologe. 23(7): 499-503. <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-017-0249-z>
4. Kantarjian H, Jabbour E 2025. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring. Am J Hematol. 100(7): 1205-31. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.27708>
5. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ , et al. 2024. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 391(4): 320-33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2312948>
6. Goekbuget N, Dombret H, Ribera JM , et al. 2016. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 101(12): 1524-33. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.144311>
7. Wermann WK, Gökbüget N 2018. Therapiestrategien bei Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie. Im Fokus Onkologie. 21(3): 38-48. <http://dx.doi.org/10.1007/s15015-018-3601-2>
8. Amgen GmbH 2023. A Phase 3 Randomized Trial of Blinatumomab (IND#117467, NSC# 765986) for Newly Diagnosed BCR-ABLNegative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults.
9. Jabbour EJ, Kantarjian HM, Goekbuget N , et al. 2024. Frontline Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treatment and the emerging role of blinatumomab. Blood Cancer J. 14(1): 203. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-024-01179-4>
10. National Comprehensive Cancer Network 2025. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail> [Abgerufen am: 13.06.2025]

11. National Cancer Institute 2025. Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02003222> [Abgerufen am: 13.06.2025]
12. Goekbuget N, Baldus C, Brüggemann M , et al. 2022. Akute Lymphatische Leukämie (ALL). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 13.06.2025]
13. Goekbuget N, Schwartz S, Faul C , et al. 2023. Dose Reduced Chemotherapy in Sequence with Blinatumomab for Newly Diagnosed Older Patients with Ph/BCR::ABL Negative B-Precursor Adult Lymphoblastic Leukemia (ALL): Preliminary Results of the GMALL Bold Trial. Blood. 142(Supplement 1). <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-180472>
14. Gupta S, Rau RE, Kairalla JA , et al. 2025. Blinatumomab in Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 392(9): 875-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2411680>
15. 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>
16. Wilke AC, Gökbüget N 2025. The role of blinatumomab in adult acute B lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.20134>
17. Dinner S, Sun Z, Paietta E , et al. 2025. Addition of blinatumomab to consolidation therapy for younger adults with Ph-negative B-acute lymphoblastic leukemia (ALL) on the ECOG-ACRIN E1910 Phase III trial. URL: <https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4159187/shira.dinner.addition.of.blinatumomab.to.consolidation.therapy.for.younger.html?f=> [Abgerufen am: 13.06.2025]
18. National Comprehensive Cancer Network 2016. Acute Lymphoblastic Leukemia. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail> [Abgerufen am: 13.06.2025]
19. Amgen GmbH 2023. Table 14-8.3. Summary of Concomitant Medications (GvHD Prophylaxis) (Step 3 Safety Analysis Set - Subjects who received Allogeneic SCT).
20. Amgen GmbH 2023. Table 14-1.1. Study 20129152: Subject Disposition for Step 3 Subjects (Step 3 Analysis Set).
21. Amgen GmbH 2023. Table 14.3.2. Summary of Protocol Deviations (Step 3 with Randomized/Registered).

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Blinatumomab/ Blincyto
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 18, Zeile 7ff.	<p>Rezidivfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Bei der ALL ist der Therapieanspruch kurativ. Die Erstlinientherapie wird in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Das Ziel der ersten Therapiephase ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR) der Erkrankung, da diese die Grundvoraussetzung für das Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Patient:innen ist. Die beiden anschließenden Therapiephasen dienen der Aufrechterhaltung der CR und der Vermeidung von Rezidiven. Das Erreichen der CR wird demnach schon in der ersten Therapiephase (also unter der Induktionstherapie) angestrebt. Die Relevanz eines frühen Erreichens einer kompletten Remission spiegelt sich auch darin wieder, dass dies mit einer sehr günstigen Prognose einhergeht, während Patient:innen mit einer persistierenden Erkrankung eine hohe Rezidivrate aufweisen [1].</p> <p>Bei der ALL ist das Auftreten eines Rezidivs prognostisch ungünstig, das Gesamtüberleben von Patient:innen mit einem Rezidiv ihrer ALL liegt unter 10%. Gemäß der Leitlinie der „Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.“</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Rezidivfreies Überleben</u></p> <p>Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) ist definiert als Zeit ab Randomisierung/Aufnahme in Step 3 bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Ein Rezidiv nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) oder einer kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) war folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder • > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks,) oder • isoliertes Rezidiv im Zentralnervensystem (ZNS). <p>CR war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1.000/mm^3$) und

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(DGHO) sollte jedes Rezidiv einer ALL als medizinischer Notfall betrachtet werden. [1].</p> <p>Daher ist die Vermeidung eines Rezidivs bei Patient:innen mit ALL ein wichtiges Therapieziel und patientenrelevant.</p> <p>MSD begrüßt daher, dass das Rezidivfreie Überleben (RFS) in diesem Anwendungsgebiet als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert und in der Nutzenbewertung dargestellt wurde.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/mm^3$) und • keine Blasten im peripheren Blut und • ausreichende Zellularität mit Hämatopoese aller drei Linien im Knochenmark und • $\leq 5\%$ leukämische Blasten im Knochenmark und • extramedulläre Leukämie, wie ZNS- oder Weichteilbeteiligung, durfte nicht vorhanden sein. <p>Die Definition einer CRI entsprach der einer CR, mit der Ausnahme, dass eine unvollständige Regeneration</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Thrombozyten (> 75 und $< 100 \times 10^9/l$ (> 75.000 und $< 100.000 mm^3$) unabhängig von Thrombozyteninfusionen) oder • der Neutrophilenzahl ($> 0,75$ aber $< 1 \times 10^9/l$ (> 750 aber $< 1.000/mm^3$)) <p>vorliegen konnte.</p> <p>Die zytogenetischen Analysen der Knochenmarkproben erfolgten zentral durch Labore des Komitees „Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN) Leukemia Translational Research Laboratory“.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>Für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Rezidivfreien Überlebens wird als deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Es bestehen jedoch Unsicherheiten, inwieweit das kurative Behandlungsziel bereits nach der Intensivierungstherapie und vor Erhalt der Konsolidierungsphase als erreicht angesehen werden kann.</p>

Literaturverzeichnis

[1] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute Lymphatische Leukämie (ALL); [online]. Stand: 05.2022. Berlin (GER): DGHO; 2022. [Zugriff: 06.10.2025]. (Onkopedia Leitlinien). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.

5.3 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	20. Juni 2025
Stellungnahme zu	Blinatumomab/(Blincyto®) [Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert]
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.47 Z. 29	<p><u>Anmerkung vom G-BA:</u></p> <p><i>„Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch angesehen, aufgrund der Blinatumomab-Gabe bei 25 % der Personen im Kontrollarm außerhalb des Protokolls und den fehlenden Angaben zu den Gründen und dem Zeitpunkt der Blinatumomab-Gabe sowie aufgrund fehlender Angaben zu Protokollverletzungen, Folgetherapien und Begleitmedikation.“</i></p> <p><u>Anmerkung der Pfizer Pharma GmbH:</u></p> <p>Bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials im Endpunkt Gesamtüberleben sollte berücksichtigt werden, dass die genannte potentielle Verzerrung aufgrund der Blinatumomab-Gabe bei 25 % der Patient:innen im Kontrollarm zuungunsten der Intervention ausfällt und daher den statistisch signifikanten Vorteil mit erheblichem Ausmaß von Blinatumomab + Chemotherapie gegenüber der Chemotherapie allein nicht infrage stellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebiets des Arzneimittels Blincyto mit dem Wirkstoff Blinatumomab.</p> <p>Blincyto wurde als Orphan Drug zugelassen.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen aus der laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Studie E1910 zum Vergleich von einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab, dessen Ausmaß jeweils als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p>Zu den Nebenwirkungen sind die Daten limitiert, da in der Studie E1910 nur bestimmte Kategorien von unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben worden sind. So liegen keine Daten zu schwerwiegenden UE und keine geeigneten Daten für Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Bei den schweren UE zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.</p> <p>Insgesamt wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise für den festgestellten Zusatznutzen wird insgesamt in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	23.06.2025
Stellungnahme zu	Blinatumomab (Blincyto) - Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1179
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH (Friesenweg 26, 22763 Hamburg)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 02.06.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) zum Wirkstoff Blinatumomab (Blinicyto®) (1). Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation:</p> <p>BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosomnegativer, CD19-positiver B-Vorläufer - akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie (2).</p> <p>AstraZeneca ist ein führendes forschendes pharmazeutisches Unternehmen mit Studienprogrammen in einer Reihe von onkologisch-hämatologischen Indikationen, einschließlich der B-ALL. Aufgrund dessen ist AstraZeneca von dem genannten Verfahren zur frühen Nutzenbewertung betroffen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.46, Absatz 7	<p>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stuft das Verzerrungspotential der maßgeblichen Studie E1910 als niedrig ein und leitet einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab. Die Geschäftsstelle des G-BA geht hingegen von einem hohen Verzerrungspotenzial aus, unter anderem, da 18 Personen ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen worden sind.</p> <p><i>Stellungnahme von AstraZeneca:</i></p> <p>Die Studie E1910 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib. Die Studie wurde in einem offenen Design durchgeführt, weder Patient:innen noch Endpunkterheber:innen waren verblindet. Basierend auf den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden die für die Nutzenbewertung maßgeblichen Endpunkte (einschließlich zur Mortalität, dem Rezidivfreien Überleben, sowie der Sicherheit) entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben. Die Analyse erfolgte gemäß dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip im FAS. Der Anteil an Personen, die basierend auf einem</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebiets des Arzneimittels Blincyto mit dem Wirkstoff Blinatumomab.</p> <p>Blincyto wurde als Orphan Drug zugelassen.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen aus der laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Studie E1910 zum Vergleich von einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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)
	Amendment ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen wurden, beträgt etwa 6% aller Patienten im FAS. Bei der Bewertung des Verzerrungspotentials sollten diese Informationen sowie die Verhältnismäßigkeit und der Kontext des AWGs berücksichtigt werden.	<p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab, dessen Ausmaß jeweils als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p>Zu den Nebenwirkungen sind die Daten limitiert, da in der Studie E1910 nur bestimmte Kategorien von unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben worden sind. So liegen keine Daten zu schwerwiegenden UE und keine geeigneten Daten für Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Bei den schweren UE zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.</p> <p>Insgesamt wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise für den festgestellten Zusatznutzen wird insgesamt in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Blinatumomab. Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie bei Erwachsenen, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8544/2025-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab_D-1179.pdf
2. Amgen. Fachinformation Blincyto [Internet]. 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de

5.5 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.06.2025
Stellungnahme zu	Blinatumomab (Blincyto)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender 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 erwachsenen Patient:innen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Die G-BA-Geschäftsstelle sieht positive Effekte beim Gesamtüberleben sowie für das Rezidiv-freie Überleben. Der Hersteller beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Verzerrungspotenzial</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben geht die Bewertung von einem hohen Verzerrungspotenzial aufgrund der Einstufung auf der Studienebene aus. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebiets des Arzneimittels Blincyto mit dem Wirkstoff Blinatumomab.</p> <p>Blinicyto wurde als Orphan Drug zugelassen.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen aus der laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Studie E1910 zum Vergleich von einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab, dessen Ausmaß jeweils als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p>Zu den Nebenwirkungen sind die Daten limitiert, da in der Studie E1910 nur bestimmte Kategorien von unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben worden sind. So liegen keine Daten zu schwerwiegenden UE und keine geeigneten Daten für Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Bei den schweren UE zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.</p> <p>Insgesamt wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise für den festgestellten Zusatznutzen wird insgesamt in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und der German Multicenter Study Group ALL (GMALL)

Datum	23. Juni 2025
Stellungnahme zu	Blinatumomab
Stellungnahme von	<i>DGHO, (GMALL German Multicenter Study Group ALL)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<div><div>1. Zusammenfassung</div><div>Dies ist ein weiteres Verfahren zu Blinatumomab (Blinicyto®) in der Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL). Blinatumomab ist jetzt auch zugelassen als Monotherapie in der Konsolidierung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19+ B-Vorläufer ALL (Ph- ALL). Das Verfahren zu Blinatumomab wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Festlegung eines erheblichen Zusatznutzens. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</div><div><div>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</div><table><tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">G-BA</th></tr><tr><th>Subgruppe</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr><tr><td>-</td><td>-</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>-</td><td>-</td></tr></table></div><div><p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p><p>Unsere Anmerkungen sind:</p><ul style="list-style-type: none">Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet ist Chemotherapie entsprechend der früher gültigen Standardtherapie.</div></div>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	erheblich	Hinweis	-	-	<div>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</div>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	erheblich	Hinweis	-	-														

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis dieser Nutzenbewertung ist E1910, eine randomisierte multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Blinatumomab + Chemotherapie vs Chemotherapie in der Konsolidierung. Initial wurden auch MRD+ Pat. aufgenommen. Nach der Zulassung von Blinatumomab für diese Pat. in den USA im Jahr 2018 wurden MRD+ Pat. dem Interventionsarm zugeordnet. EMA und G-BA werten diese Pat. ebenfalls aus und haben ein Kollektiv von 286 Pat. Der pU beschränkt sich auf die MRD- Pat. und wertet 224 Pat. aus. • Die Hinzunahme von Blinatumomab bei MRD- Pat. führte zur signifikanten Steigerung der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenszeit, sowohl im Kollektiv des pU als auch im Kollektiv von EMA und G-BA. Der Effekt war nachhaltig über mehr als 5 Jahre. • Im Blinatumomab-Arm traten vermehrt nicht-hämatologische Nebenwirkungen auf, vor allem neurologische und psychiatrische Symptome. Die Rate schwerer hämatologischer Nebenwirkungen war im Blinatumomab-Arm niedriger als im Chemotherapie-Arm. • Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. • Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Daten zu den unerwünschten Ereignissen werden als nicht bewertbar eingestuft. <p>Seit der Veröffentlichung der Daten von E1910 wurde die Konsolidierung mit Blinatumomab bereits als Standard in die Therapieprotokolle der GMALL aufgenommen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung [1, 2]. Der Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren. Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Pat. steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren. Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das klinische Bild der ALL ist charakterisiert durch die Proliferation und Akkumulation maligner entarteter, unreifer lymphatischer Blasten in Knochenmark, Blut, lymphatischem und nicht-lymphatischem Gewebe. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod.</p> <p>Biologisch ist die ALL heterogen. Genetische und immunphänotypische Marker haben prognostische Bedeutung und sind inzwischen auch prädiktiv für eine Subgruppen-spezifische Therapie</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Der Therapieanspruch ist kurativ. Der Standard wird durch die Studien und Expertenempfehlungen der GMALL (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) etabliert [3]. Die Langzeitüberlebensraten bei Erwachsenen haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und liegen mit dem aktuellen Konzept für Pat. bis zum Alter von 55 Jahren bei etwa 60-70% mit großer Variationsbreite je nach Alters- und Risikogruppe.</p> <p>Die Therapie der ALL wird in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Ziel der Induktionstherapie ist die Induktion einer kompletten Remission (CR) der Erkrankung. Das Erreichen einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. Heilung der Erkrankung. Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der kompletten Remission und werden unter dem Begriff der Postremissionstherapie zusammengefasst. Unter dem Begriff der Konsolidationstherapie wird auch die Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation (SZT) subsummiert.</p> <p>Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Bispecific T-Cell Engager (BiTE). Blinatumomab war das erste, in dieser Gruppe zugelassene BiTE-Konstrukt. Es bindet zum einen an CD19, ein Pan-B-Zell-Antigen, das bei >95% der Pat. mit B-Vorläufer-ALL nachweisbar ist, gleichzeitig an das T-Zell-Antigen CD3. Die direkte Verbindung von T-Zell- und Leukämiezell-Antigen führt zur immunvermittelten Lyse der CD19 positiven Zielzelle. Blinatumomab wird bei der ALL in verschiedenen Behandlungssituationen eingesetzt [4].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Daten zur Wirksamkeit von Blinatumomab bei erwachsenen Pat. mit CD19+ Ph- ALL in der Konsolidierung bei MRD Negativität sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Blinatumomab in der Konsolidierung bei CD19+, Ph-, MRD- ALL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th><th>Pat.</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>RFÜ² (HR)³</th><th>ÜLR⁴ (HR)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>E1910 [5], Dossier</td><td>B-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-, MRD-, Konsolidierung</td><td>Chemotherapie</td><td>Chemotherapie + Blinatumomab</td><td>224</td><td>60,5 vs 77,0⁵ 0,53⁶ p = 0,006</td><td>53,3 vs 82,4 0,44 p = 0,001</td></tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² CR – komplette / komplette hämatologische Remission, Rate in %; ³ PFÜ – rezidivfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren, in %; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; ⁶ EHazard Ratio für Neue Methode;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde die Zulassung von Blinatumomab im Januar 2025 durch die EMA erweitert.</p>					Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RFÜ ² (HR) ³	ÜLR ⁴ (HR)	E1910 [5], Dossier	B-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-, MRD-, Konsolidierung	Chemotherapie	Chemotherapie + Blinatumomab	224	60,5 vs 77,0 ⁵ 0,53 ⁶ p = 0,006	53,3 vs 82,4 0,44 p = 0,001		
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RFÜ ² (HR) ³	ÜLR ⁴ (HR)														
E1910 [5], Dossier	B-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-, MRD-, Konsolidierung	Chemotherapie	Chemotherapie + Blinatumomab	224	60,5 vs 77,0 ⁵ 0,53 ⁶ p = 0,006	53,3 vs 82,4 0,44 p = 0,001														

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

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>4. Dossier und Bewertung von Blinatumomab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine Chemotherapie, entsprechend dem bisherigen Standard in der Konsolidierung dieser Pat. und dem Vergleichsarm der randomisierten Studie.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der multizentrischen Phase-III-Studie E1910, die seit 2014 in den USA, Kanada und Israel durchgeführt wurde. Aufgenommen wurden Erwachsene im Alter von 30 – 70 Jahre. Die Randomisierung erfolgt 1:1. Pat. erhielten bis zu 4 Zyklen Blinatumomab als Dauerinfusion über 4 Wochen, zusätzlich zur Standard-Chemotherapie.</p> <p>Im Dossier dieser Nutzenbewertung werden 224 Pat. mit MRD-Negativität ausgewertet. Diese wurden 1:1 randomisiert. Pat. mit MRD-Positivität wurden nach der Zulassung von Blinatumomab für diese Pat. im Jahr 2018 dem Interventionsarm zugeordnet. Daraus ergeben sich im Bericht der EMA, im Bericht des G-BA und des pU unterschiedliche Zahlen. Der pU wertet 224 Pat., EMA und G-BA 286 Pat. aus.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

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>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5].</p> <p>Datenschnitt war der 23. Juni 2023.</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist primärer Endpunkt von E1910. Die mediane Überlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Vorgesehen ist eine Nachbeobachtungszeit über 10 Jahre.</p> <p>Die Konsolidierung mit Blinatumomab bei MRD-negativen Pat. führte zu einer signifikanten Steigerung der Überlebensrate. Der Effekt ist nachhaltig und auch nach bis zu 8 Jahren nachweisbar.</p> <p>Insgesamt wurde bei 28 Pat. im Blinatumomab- und bei 32 Pat. im Kontrollarm eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor.</p> <p>Zum vorliegenden Datenschnitt waren im Blinatumomab-Arm 30 Personen (19,7 %) und im Chemotherapie-Arm 53 Personen (39,6 %) verstorben.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

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>Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als deutliche Verbesserung bewertet.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Rezidivfreie Überlebenszeit</p> <p>Die rezidivfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von E1910. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Blinatumomab.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Rezidivfreies Überleben</u></p> <p>Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) ist definiert als Zeit ab Randomisierung/Aufnahme in Step 3 bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Ein Rezidiv nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) oder einer kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) war folgendermaßen definiert:</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

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)
		<ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder • > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks,) oder • isoliertes Rezidiv im Zentralnervensystem (ZNS). <p>CR war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1.000/mm^3$) und • Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/mm^3$) und • keine Blasten im peripheren Blut und • ausreichende Zellularität mit Hämatopoese aller drei Linien im Knochenmark und • ≤ 5 % leukämische Blasten im Knochenmark und • extramedulläre Leukämie, wie ZNS- oder Weichteilbeteiligung, durfte nicht vorhanden sein.

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Definition einer CRi entsprach der einer CR, mit der Ausnahme, dass eine unvollständige Regeneration</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Thrombozyten (> 75 und $< 100 \times 10^9/l$ (> 75.000 und $< 100.000 \text{ mm}^3$) unabhängig von Thrombozyteninfusionen) oder • der Neutrophilenzahl ($> 0,75$ aber $< 1 \times 10^9/l$ (> 750 aber $< 1.000/\text{mm}^3$)) <p>vorliegen konnte.</p> <p>Die zytogenetischen Analysen der Knochenmarkproben erfolgten zentral durch Labore des Komitees „Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN) Leukemia Translational Research Laboratory“.</p> <p>Für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Rezidivfreien Überlebens wird als deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Es bestehen jedoch Unsicherheiten, inwieweit das kurative Behandlungsziel bereits nach der Intensivierungstherapie und vor Erhalt der Konsolidierungsphase als erreicht angesehen werden kann.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Parametern der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden in E1910 nicht erhoben.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Auswertung der Nebenwirkungen beruht auf der gesamten Studie mit 479 Pat. und separat auf der Auswertung der MRD- Pat. Die meisten schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren hämatologisch. Bei den MRD-Pat. lag die Rate höher im Chemotherapie- als im Blinatumomab-Arm. Schwere, nicht-hämatologische Nebenwirkungen im CTCAE ≥ 3 traten bei 59% der Pat. im Blinatumomab- und bei 52% der Pat. im Kontrollarm auf.</p> <p>Signifikant häufiger unter Blinatumomab waren neurologische oder psychiatrische Ereignisse mit 23 vs 5%. Eine Übersicht der unerwünschten Ereignisse finden sich in der Primärpublikation, siehe Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse bei MRD- Pat. [5]</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Studie E1910 war eine vollständige Datenerhebung nur für schwere unerwünschte Ereignisse (UE) mit CTCAE-Grad ≥ 3, mit Ausnahme der „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, bei denen nur UE des CTCAE-Grads 4 und 5 erfasst wurden, sowie für UE von besonderem Interesse vorgesehen. Es liegen damit keine Daten für die Gesamtzahl der UE und für schwerwiegende UE (SUE) vor.</p> <p>Es war nur eine selektive Erhebung einzelner UE unabhängig des Schweregrads und SUE vorgesehen. „Expedited UE“ wurden nach CTCAE-Version 5.0 klassifiziert. Es handelt sich hier jedoch um UE, die z. T. selektiv nur für je eine Behandlungsgruppe definiert und erhoben wurde. Zudem wurde eine Erhebung von UE beschrieben, die in einem möglichen,</p>

Table 2. Treatment-Related Toxic Effects during Consolidation Therapy in Patients with MRD-Negative Status.*

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

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

wahrscheinlichen oder nachgewiesenen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Diese wird als nicht valide angesehen.

Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE wurden nicht vorgelegt. Gemäß der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird auf Grundlage des Studienprotokolls während der Konsolidierungsphase (Step 3) für den Interventionsarm eine Behandlungsdauer von 296 Tagen und für den Kontrollarm von 133 Tagen beschrieben (ohne Berücksichtigung einer möglichen weiteren allogenen Stammzelltransplantation). Die Behandlungsdauer im Interventionsarm ist somit um 163 Tage (ca. 5,5 Monate) länger. Die tatsächliche Behandlungsdauer für Step 3 und die darauffolgende Studienphase bzw. bis zum Ende des Datenschnitts liegt nicht vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Expositionsdaten vor, die eine im Median um 3 Zyklen längere Zyklenanzahl ergibt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt post hoc durchgeführte Analysen zum Relativen Risiko (RR) für Step 3 vor.

Aufgrund der alternierenden Applikation der nebenwirkungsreichen Chemotherapie bestehen Unsicherheiten, ob eine Time-to-Event Analyse in diesem Fall weniger verzerrt wäre als das RR.

Aufgrund der im Interventionsarm längeren Behandlungsdauer als im Vergleichsarm

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

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>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen wird im Dossier mit 10,8% im Blinatumomab- und mit 4,5% im Kontrollarm angegeben.</p>	<p>(alternierende Applikation der Chemotherapie mit Blinatumomab) kann eine Time-to-Event Analyse grundsätzlich besser geeignet sein als die durchgeführte Analyse zum Relativen Risiko. Vor dem Hintergrund, dass fast alle Patientinnen und Patienten in beiden Armen schwere unerwünschte Ereignisse hatten und Chemotherapie bedingte UE im Interventionsarm aufgrund der alternierenden Gabe erst zeitverzögert eintraten, kann jedoch angenommen werden, dass die Vorteile der Auswertungsmethodik einer Time-to-Event Analyse in den Hintergrund rücken.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Es zeigt sich für den Endpunkt schwere UE kein signifikanter Unterschied.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, konnten keine Angaben zur vollständigen Erhebung identifiziert werden. Inwieweit UE, die zum</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

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>Therapieabbruch führten, vollständig erhoben wurden ist unklar. Jedoch wird ein Abbruch der Therapie aufgrund eines UE z. T. für UE CTCAE-Grad ≥ 3 beschrieben. Zudem ist unklar, ob UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen waren, berücksichtigt wurden. Die Daten werden insgesamt als nicht bewertbar erachtet.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>In der Studie E1910 zeigt sich für den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ (schweres UE) und „neurologische Ereignisse“ (UE von besonderem Interesse) ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Blinatumomab.</p> <p>Für den Endpunkt „Leukozyten erniedrigt“ (schweres UE) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen liegen für die SUE keine Daten und für Therapieabbrüche aufgrund von UE keine geeigneten Daten vor. Bei den schweren UE zeigt sich</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

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)
		kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der G-BA identifiziert eine größere Patientengruppe von 286 Pat. für die frühere Nutzenbewertung und folgt hierbei der EMA. Hier wurden auch 62 MRD+ Pat. eingeschlossen. Der pU beschränkt sich auf die MRD- Pat. In der Zusammenfassung sieht der G-BA positive Effekte bei rezidivfreier und Gesamtüberlebenszeit. Die unerwünschten Ereignisse werden als nicht bewertbar angegeben, da nicht alle UE unabhängig vom Schweregrad angegeben wurden und Gründe für Therapieabbrüche nicht vollständig erhoben wurden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebiets des Arzneimittels Blincyto mit dem Wirkstoff Blinatumomab.</p> <p>Blincyto wurde als Orphan Drug zugelassen.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

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>und Nebenwirkungen aus der laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Studie E1910 zum Vergleich von einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab, dessen Ausmaß jeweils als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p>Zu den Nebenwirkungen sind die Daten limitiert, da in der Studie E1910 nur bestimmte Kategorien von unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben worden sind. So liegen keine Daten zu schwerwiegenden UE und keine geeigneten Daten für Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Bei den schweren UE zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise für den festgestellten Zusatznutzen wird insgesamt in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Blinatumomab wird in der Konsolidierung nicht mit ‚neuen‘ Arzneimitteln kombiniert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL; Konsolidierungstherapie</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

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)
		Referenzen: Fachinformation zu Blinatumomab (Blinicyto); BLINCYTO [®] 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2025
	<p>6. Diskussion</p> <p>Ziel zahlreicher Studien aus den letzten Jahrzehnten war eine Verbesserung der Standardtherapie. Der bispezifische Antikörper Blinatumomab spielt hier eine wichtige Rolle. U. a. wurde er im Januar 2019 für die EU zum Einsatz bei Pat. mit Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD) zugelassen.</p> <p>Die aktuelle Zulassung ist ein weiterer Schritt. In E1910 wurde die Wirksamkeit bei Pat. mit MRD-Negativität nach Risiko-adaptierter Induktion getestet. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab sowohl bei der rezidivfreien als auch bei der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Neue Sicherheitssignale zeigten sich nicht. Häufiger beim Einsatz von Blinatumomab in dieser Therapiephase traten vor allem neurologische und psychiatrische Nebenwirkungen auf, die in der Regel durch Unterbrechung der Infusion zu kontrollieren sind. Demgegenüber zeigte sich ein Vorteil im Hinblick auf die Inzidenz schwerer hämatologischer Nebenwirkungen obwohl protokollgemäß in beiden Therapiearmen die gleichen Chemotherapieblöcke appliziert wurden. Im Hinblick auf die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebiets des Arzneimittels Blincyto mit dem Wirkstoff Blinatumomab.</p> <p>Blinicyto wurde als Orphan Drug zugelassen.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

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>Bewertung der Nebenwirkungen ist festzuhalten, dass die Erfassung über die gesamte Therapiedauer hinweg dazu führt, dass Patienten, die länger überleben und länger Therapie erhalten, tendenziell eine höhere Chance haben Nebenwirkungen zu entwickeln.</p> <p>Die Konsolidierung mit Blinatumomab bei MRD- Pat. zusätzlich zu der Standardtherapie ist inzwischen bereits in die Therapieprotokolle der GMALL integriert.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen aus der laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Studie E1910 zum Vergleich von einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab, dessen Ausmaß jeweils als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p>Zu den Nebenwirkungen sind die Daten limitiert, da in der Studie E1910 nur bestimmte Kategorien von unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben worden sind. So liegen keine Daten zu schwerwiegenden UE und keine geeigneten Daten für Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Bei den schweren UE zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen</p>

Stellungnehmer: DGHO, GMALL

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>den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.</p> <p>Insgesamt wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise für den festgestellten Zusatznutzen wird insgesamt in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gökbüget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>
2. S1 Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL) im Kindesalter [AWMF Leitlinienregister](#)
3. <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/home/>
4. [Blincyto | European Medicines Agency \(EMA\)](#)
5. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ et al.: Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med 391:320-333, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2312948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312948)



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Blinatumumab (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 Tumorlast 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 standardmäßig 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