

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,
rezidiert/refraktär, nach ≥ 2 Vortherapien oder nach
allogener Stammzelltransplantation, ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr**

Datum der Veröffentlichung: 2. Juni 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Hintergrund.....	4
1 Fragestellung.....	5
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	6
3 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	8
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
Referenzen	12

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
CD	Cluster of Differentiation
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I-BFM-SG	International Berlin/Frankfurt/Münster Study Group
IntReALL	International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
M-PBPK	Mechanistisch Physiologie-basierte Pharmakokinetik
N	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Ph-	Philadelphia-Chromosom-negativ
pop-PK	Populations-Pharmakokinetik
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (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 1. Halbs. 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 durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Blinatumomab in seiner Sitzung am 27. Mai 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27. Februar 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Blinatumomab (BLINCYTO®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [1]:

Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloHSZT) rezidiert ist.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung (Körperoberfläche(KOF)-basierte Dosis) bei Personen mit < 45 kg Körpergewicht für Tag 1–7 $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (darf $9 \mu\text{g}/\text{Tag}$ nicht überschreiten) und für Tag 8–28 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (darf $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ nicht überschreiten). Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage (4 Wochen). Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt. Personen, die nach 2 Behandlungszyklen eine komplette Remission (komplette Remission (CR) / komplette Remission mit teilweiser hämatologischer Erholung (CRh*)) erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie in einer KOF-basierten Dosis von $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (darf $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ nicht überschreiten) erhalten.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname/ -nummer	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
20120215 ¹⁾²⁾	Ja	Nein ³⁾	Nein	Einschluss von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr mit Hochrisiko-erstrezidiv (Population nicht im AWG).
RIALTO ⁴⁾	Nein	Nein	Unklar	Population im AWG, weitere Relevanz nicht überprüfbar, da Studie nicht eingereicht (u. a. Operationalisierung, Endpunkte, Behandlungsdauer, Therapielinie).
MT103-205 ⁵⁾	Nein	Nein ³⁾	Unklar	Keine Daten zur Patientenpopulation < 1 Jahr eingereicht.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL. Es wurden Personen im Alter ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahren eingeschlossen. Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber einer Hochrisikokonsolidierungstherapie.

³⁾ Gemäß Dossier Modul 4 entspricht die Studie nicht dem bewertungsrelevanten AWG, da sich kein relevanter Anteil der Studienpopulation im AWG befindet. Es wird stattdessen im Rahmen der Indikationserweiterung (Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr) auf frühere Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab, 2021-08-01-D-703 [7,8,11] und 2019-02-15-D-397 [5,8,9], verwiesen.

⁴⁾ Einarmige, multizentrische offene im Rahmen des Expanded Access von Blinatumomab durchgeführte Studie bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL im Alter zwischen > 28 Tage und < 18 Jahre. Ein Einschluss in die Studie war ab dem 2. Knochenmarkrezidiv, jeglichen Rezidivs nach alloHSZT oder die refraktär auf eine Behandlung sind, möglich. [4]

⁵⁾ Einarmige, multizentrische Phase-I/II-Studie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläuferzell-ALL zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab. Im vorliegenden Dossier wurden die Studienunterlagen nicht eingereicht.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; AWG: Anwendungsgebiet; CD: Cluster of Differentiation; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Für die einarmigen Studien MT103-205 und RIALTO [4], die im vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten < 1 Jahr eingeschlossen haben (MT103-205: n = 3; RIALTO: n = 6), wurden für diese Altersgruppe keine Daten mit dem vorliegenden Dossier eingereicht. Es wird stattdessen für diese Altersgruppe unter Bezug der im „European Public Assessment Report“ (EPAR) [5] beschriebenen Extrapopulation von Expositionsdaten auf vorherige Nutzenbewertungsverfahren für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr verwiesen. Es ist unklar, inwiefern andere Studien zu B-Zell-Vorläufer-ALL im Alter < 1 Jahr, die dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen, nicht berücksichtigt wurden.

Zur Nutzenbewertung für Blinatumomab herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Blinatumomab [2,3]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Fachinformation zu Blinatumomab [1]

3 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

Blinatumomab ist gemäß Fachinformation zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist.

Gemäß der Leitlinie des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) beträgt der Anteil an Säuglingen (< 12 Monate) mit ALL 2–5 % der pädiatrischen ALL-Population und stellt aufgrund mangelnden Ansprechens auf die Behandlung und behandlungsbedingter Komplikationen eine Hochrisikogruppe dar. Dies sei z. T. auf die hohe Inzidenz von frühen Knochenmark-, Zentralnervensystem- und extramedullären Rezidiven zurückzuführen. Bei Säuglingen mit ALL treten häufiger prognostisch ungünstige Merkmale auf, darunter eine hohe anfängliche Leukozytenzahl, ausgeprägte Organomegalie, Thrombozytopenie, Leukämie im Zentralnervensystem zum Zeitpunkt der Diagnose oder KMT2A-Gen-Rearrangements in der Chromosomengruppe 11q23 – eines der häufigsten molekulargenetischen Rearrangements bei ALL im Kindesalter [12]. Eine rezidierte oder refraktäre ALL ist zudem mit einer schlechteren Prognose verbunden. Anders als bei älteren pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit ALL konnte in der Altersgruppe < 1 Jahr keine Verbesserung im Gesamtüberleben in den letzten 30 Jahren beobachtet werden. Das 6-Jahres-Gesamtüberleben beträgt 58,2 %, während das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Kindern und Jugendlichen bei 89 % liegt [12].

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Zulassungserweiterung der pädiatrischen Patientinnen und Patientinnen im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr. Der pU reicht für das vorliegende Anwendungsgebiet keine klinischen Daten für die Altersgruppe ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr ein und nimmt stattdessen auf Grundlage der Zulassung Bezug auf die Patientenpopulation ab ≥ 1 Jahr, die in früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab (2019-02-15-D-397 [6,9,10] und 2021-08-01-D-703 [7,8,11]) untersucht wurde. Die Zulassung für pädiatrische Patientinnen und Patienten < 1 Jahr basiert auf einer populations-pharmakokinetischen (pop-PK) bzw. einer mechanistischen Physiologie-basierten pharmakokinetischen (M-PBPK) Modellierung. [5]

In Modul 4 wird zur Übertragbarkeit refraktärer Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr auf die einarmige, multizentrische Phase-I/II-Studie MT103-205 (NCT01471782) verwiesen (Nutzenbewertungsverfahren 2019-02-15-D-397 [6,9,10]). In der Studie wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 28 Tage bis < 18 Jahre mit B-ALL untersucht, die nach ≥ 2 vorangegangenen Therapien oder nach einer vorangegangenen alloHSZT rezidiert oder die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind. Für das Nutzenbewertungsverfahren 2019-02-15-D-397 wurden Personen ab 1 Jahr berücksichtigt, obwohl in der einarmigen Studie MT103-205 eine Teilnahme ab einem Lebensalter von 28 Tagen möglich war (N = 70 / Altersgruppe 1 Monat bis < 2 Jahre: n = 10 (14,3 %); Altersgruppe 2 bis < 12 Jahre: n = 40 (57,1 %); Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre: n = 20 (28,6 %)) [9]. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens 2019-02-15-D-397 wurde ein nicht quantifizierter Zusatznutzen festgestellt [6,10]. Es wurden 3 Personen < 1 Jahr in die Studie aufgenommen, für die mit dem vorliegenden Dossier keine Daten eingereicht wurden.

Im vorliegenden Dossier (Modul 4) werden Säuglinge (≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit einem Rezidiv auf Grundlage der Zulassungserweiterung der European Medicines Agency (EMA) dem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie zugeordnet. Gemäß den Ausführungen des pU fallen aufgrund der Definition eines jeglichen Rezidivs (Auftreten eines Rezidivs innerhalb von 18 Monaten nach Erstdiagnose) alle Säuglinge, die ein Rezidiv erleiden, in das Anwendungsgebiet des Hochrisiko-Erstrezidivs einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Dieses in Modul 4 beschriebene Anwendungsgebiet entspreche dem Anwendungsgebiet der im Nutzenbewertungsverfahren

2021-08-01-D-703 bewerteten Studie 20120215 [7,8,11] – einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offene Phase-III-Studie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-ALL. Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber einer Hochrisikokonsolidierungstherapie. Eine Teilnahme war ab einem Alter von 28 Tagen möglich, es wurden jedoch 108 Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahren, davon 77 (71,3 %) im Alter zwischen 1 und 9 Jahren, in die Studie aufgenommen [7,8,11]. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde anhand der Interimsdatenschnitte vom 17.07.2019 und 14.09.2020 ein erheblicher Zusatznutzen auf Grundlage der Daten zu Gesamtüberleben, ereignisfreiem Überleben und Sicherheit für Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr oder älter festgestellt [7,11].

Gemäß der Argumentation des pU im vorliegenden Dossier (Modul 4) ist ein Rezidiv nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener alloHSZT im Säuglingsalter aufgrund einer mehrjährigen Therapiedauer nahezu ausgeschlossen. In seltenen Fällen können Säuglinge nicht auf eine Induktionstherapie ansprechen, was auf eine refraktäre Erkrankung hinweist.

Zwar ist bei Säuglingen aufgrund des geringen Lebensalters (< 1 Jahr) ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (u. a. ≥ 2 . Rezidiv) schwierig zu erreichen und das Auftreten der Erkrankung im 1. Lebensjahr als prognostisch ungünstig anzusehen, jedoch wird in Leitlinien, wie bspw. in der NCCN-Leitlinie [12], eine differenzierte Risikobeurteilung in Abhängigkeit des Alters diskutiert (Alter ≤ 3 Monate oder Alter ≤ 6 Monate und hohe Leukozytenzahl). Zu beachten sind auch die für Säuglinge als relevant angesehenen Risikofaktoren (z. B. KMT2A-Gen-Rearrangements), die in der Erstlinie die Therapiephasen (Konsolidierungsphase, Erhaltungsphase) und dessen Therapie-regime beeinflussen können [12]. In der Studie 20120215 wurde eine Hochrisiko-B-Zell-Vorläufer-ALL nach den I-BFM-SG/IntReALL-Kriterien definiert [8]. Patientinnen und Patienten im 1. Lebensjahr, die nicht der Hochrisikogruppe der Studie 20120215 entsprechen, wären hierdurch nicht umfasst. Inwieweit die für Säuglinge (< 1 Jahr) definierten Kriterien einer Hochrisikogruppe jenen in der Studie 20120215 für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr entsprechen, ist unklar. Weitere pädiatrische Studien zum Einsatz von Blinatumomab bei rezidivierter oder refraktärer ALL werden im Dossier (Modul 4) nicht diskutiert.

Es wurden zwei Modellierungs-/Simulationsansätze zur Extrapolation der Blinatumomab-Pharmakokinetik-Daten auf die Altersgruppe ≥ 28 Tage bis < 1 Jahr verwendet. Für das pop-PK-Modell standen 14 einarmige oder randomisierte kontrollierte Studien mit erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten älter als 1 Jahr mit (B-Zell-Vorläufer-)ALL und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) zur Verfügung. Es wurden Patientinnen und Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien (Hochrisikoerstrezidiv, 1. Rezidiv, ≥ 2 rezidiv oder refraktär) der B-Zell-Vorläufer-ALL berücksichtigt. Das pop-PK-Modell verwendete Studien von pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALL und NHL, wobei unklar ist, welche der weiter oben beschriebenen Studien ins Modell eingingen. Für das M-PBPK-Modell sind im EPAR die verwendeten Studien nicht beschrieben. Laut EPAR wurde das Modell entwickelt und validiert zur Vorhersage der Blinatumomab-Exposition bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 18 Jahren (gemäß einer Publikation von Zhang et al. (2024)) und anhand simulierter Daten der Altersgruppe ab 28 Tage bis < 1 Jahr untersucht. Eine KOF-basierte Applikation von $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL mit einem Körpergewicht < 45 kg erscheint auf die Altersgruppe ab 28 Tage bis < 1 Jahr übertragbar. Supportive Analysen der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei pädiatrischen Patientenpopulationen (u. a. der Studie 20120215), unterstützen die Dosierung, wenn auch die Datenlage limitiert ist (u. a. Untersuchung nur dieser Dosierungskohorte). Eine Dosis-Linearität wird bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten für die Dosierung von 5 bis $30 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ berichtet [5]. Der von der EMA vorgenommene Evidenztransfer basiert daher primär auf Daten zur Exposition und nicht auf klinischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Im EPAR werden die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zu Studien mit Blinatumomab beschrieben. Zwei vom pU gesponserte Studien untersuchten Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL im Alter < 1 Jahr. Gemäß EPAR wurde in der einarmigen, multizentrischen, Expanded-Access-Studie RIALTO (B-ALL, mindestens 2 Knochenmarkrezidive, Knochenmarkrezidiv nach alloHSZT oder refraktär gegenüber anderen Behandlungen) 6 Teilnehmende im Alter ≥ 28 Tage und < 1 Jahr eingeschlossen. An der einarmigen Phase-II-Studie MT103-205 nahmen 3 Personen im Alter < 1 Jahr im vorliegenden Anwendungsgebiet teil [5]. Diese Studie wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens 2019-02-15-D-397 bereits für das vorliegende Anwendungsgebiet für Personen ab 1 Jahr bewertet [6,9,10]. Gemäß EPAR wurde auf Grundlage beider Studien (N = 9) bei einer Person ein vollständiges Ansprechen und bei einer Person eine Stabilisierung der Erkrankung beobachtet. Aufgrund der geringen Anzahl an Personen (N = 9) sei eine Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab nicht möglich, weshalb eine pop-PK- bzw. M-PBPK-Modellierung für die Altersgruppe durchgeführt wurde [5]. Weitere Angaben zu beiden Studien, wie z. B. zu Patientenpopulation, Therapielinie oder auch Vergleichbarkeit der Operationalisierung der Endpunkte, liegen nicht vor.

Gemäß EPAR wurde zudem seitens des pU eine Suche in einer Sicherheitsdatenbank (Erfassung von Sicherheitsdaten nach Zulassung) zu Daten für die Altersgruppe < 1 Jahr durchgeführt. Es wurden 241 Einträge bei 85 Fällen identifiziert, von denen 129 Ereignisse bei 51 Fällen als schwerwiegend eingestuft wurden. Daten zur Wirksamkeit waren hingegen nur für 3 Personen verfügbar [5]. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um vergleichende Studiendaten. Angaben zu Patientenpopulation, Therapielinie und zur Operationalisierung eines (schwerwiegenden) Ereignisses liegen nicht vor.

Daten für die Altersgruppe < 1 Jahr der einarmigen Studie MT103-205 oder Angaben zur Sicherheit nach Zulassung von Blinatumomab wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet mit dem Dossier nicht eingereicht. In Modul 4 wurde die einarmige Studie RIALTO (siehe Tabelle 1) in der systematischen Literaturrecherche nicht herangezogen (gemäß EPAR wurden 6 Personen in der relevanten Altersgruppe eingeschlossen). In der NCCN-Leitlinie zur pädiatrischen ALL werden Ergebnisse zu einarmigen Studien zur Untersuchung von Therapiemöglichkeiten u. a. zur rezidierten oder refraktären B-ALL im Säuglingsalter beschrieben [12]. Es ist unklar, inwiefern andere möglicherweise geeignete Studien im Dossier nicht berücksichtigt wurden.

Es wurden keine Daten für die Altersgruppe ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr für das vorliegende Anwendungsgebiet mit dem Dossier eingereicht. Inwiefern Studien zu Blinatumomab bei Säuglingen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet vorliegen, ist unklar. Stattdessen wird unter Bezug der im EPAR beschriebenen Extrapopulation von Expositionsdaten Bezug auf vorherige Nutzenbewertungsverfahren für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr genommen (2019-02-15-D-397 [6,9,10] und 2021-08-01-D-703 [7,8,11]), wobei für letzteres Nutzenbewertungsverfahren die Vergleichbarkeit zum vorliegenden Anwendungsgebiet unklar ist. Daher kann im Rahmen der Nutzenbewertung keine Aussage zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr getroffen werden.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Referenzen

1. **Amgen.** Blincyto 38,5 µg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2025. Frankfurt/Main [Zugriff: 06.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Blinatumomab (Blincyto), Modul 4 F: Anhang 4-G; Zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter und Säuglingen mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL [unveröffentlicht]. 18.02.2025.
3. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 F: Blinatumomab (Blincyto): Zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter und Säuglingen mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 18.02.2025.
4. **Amgen.** An open-label, multi-center, expanded access protocol of blinatumomab for the treatment of pediatric and adolescent subjects with relapsed and/or refractory B precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) [online]. 2014-001700-21. 16.07.2020. [Zugriff: 07.05.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001700-21/results>.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Blincyto (Blinatumomab): European public assessment report EMEA/H/C/003731/0000 [online]. 07.12.2015. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 06.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blincyto-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter) vom 15. August 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 16.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3920/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-397_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥1 und <18 Jahre) vom 20. Januar 2022 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 17.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5233/2022-01-20_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-703_BAnz.pdf.
8. **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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Blinatumomab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 20.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4990/2021-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab_D-703.pdf.
9. **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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Blinatumomab (AWG B) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2998/2019-02-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter) vom 15. August 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 16.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5932/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-397_TrG.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre) vom 20. Januar 2022 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 17.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8180/2022-01-20_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-703_TrG.pdf.
12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2025 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 06.01.2025]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf.