

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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,
Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 Monat und < 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.....	7
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
Referenzen	10

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
CD	Cluster of Differentiation
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
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Ph-	Philadelphia-Chromosom-negativ
SGB	Sozialgesetzbuch
pop-PK	Populations-Pharmakokinetik
pU	pharmazeutischer Unternehmer
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 pädiatrisch Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

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

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiennummer	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff				
20120215 ¹⁾²⁾	Ja	Nein ³⁾	Nein	Einschluss von Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr oder älter (Population nicht im Anwendungsgebiet).

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 Anwendungsgebiet, da keine Säuglinge (< 1 Jahr) in die Studie aufgenommen wurden. Es wird für die Indikationserweiterung (Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr) im Rahmen der Extrapolation der Expositionsdaten auf das Verfahren 2021-08-01-D-703 [5,6,7] verwiesen.

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

Studien zum vorliegenden Anwendungsgebiet für die Altersgruppe ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr wurden mit dem Dossier nicht eingereicht. Es wird stattdessen für diese Altersgruppe unter Bezug der im European Public Assessment Report (EPAR) [4] beschriebenen Extrapolation 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 [4]
- Fachinformation zu Blinatumomab [1]

3 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

Blinatumomab ist gemäß Fachinformation zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter ab ≥ 1 Monat mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

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 [8]. 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 [8].

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 einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab (2021-08-01-D-703 [5,6,7]) 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. [4]

Bei der Studie 2012015 handelt es sich um eine 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. 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 [5,6,7]. Im Rahmen des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens wurde anhand der Daten 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 [5,7]. In der Studie 2012015 wurde eine Hochrisiko-B-Zell-Vorläufer-ALL nach den I-BFM-SG/IntReALL-Kriterien definiert [6]. Inwieweit die für Säuglinge (< 1 Jahr) definierten Kriterien einer Hochrisikogruppe jenen in der Studie 2012015 für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr entsprechen, ist unklar.

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 [4]. Der von der European Medicines Agency (EMA) vorgenommene Evidenztransfer basiert daher primär auf Daten zur Exposition und nicht auf klinischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Im EPAR werden Ergebnisse zu einer systematischen Literaturrecherche beschrieben. Es wird von zwei einarmigen Studien zu rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL, die 9 Patientinnen und Patienten ab 1 Monat eingeschlossen haben (RIALTO (n = 6), MT103-205 (n = 3)) berichtet [4], die jedoch nicht dem Anwendungsgebiet entsprechen. Aufgrund der geringen Anzahl an Personen sei eine Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab nicht möglich, weshalb eine pop-PK bzw. M-PBPK-Modellierung für die Altersgruppe durchgeführt wurde [4].

Gemäß EPAR wurde zudem seitens des pU eine Suche in einer Sicherheitsdatenbank des pU (Erfassung von Daten nach Zulassung) für Patientinnen und Patienten < 1 Jahr durchgeführt, die mit Blinatumomab behandelt wurden. 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 [4]. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um vergleichende Studiendaten. Angaben zu Patientenpopulation, Therapielinie und zur Operationalisierung eines (schwerwiegenden) Ereignisses liegen nicht vor.

In Modul 4 werden für das vorliegende Anwendungsgebiet für die Altersgruppe ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr keine anderen Studien herangezogen. Die im EPAR [4] beschriebenen Publikationen zu Säuglingen wurden bei der systematischen Literaturrecherche in Modul 4 ausgeschlossen. In der NCCN-Leitlinie zur pädiatrischen ALL werden Ergebnisse zu einarmigen Studien zur Untersuchung von Therapiemöglichkeiten u. a. zur B-Zell-Vorläufer-ALL im Säuglingsalter beschrieben [8]. Es ist unklar, inwiefern andere möglicherweise geeigneten 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 ein vorheriges Nutzenbewertungsverfahren für Patientinnen und Patienten ab 1 Jahr genommen (2021-08-01-D-703 [6,7,10]), wobei die Vergleichbarkeit der Hochrisikogruppen (Säuglinge < 1 Jahr vs. pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 1 Jahr) unklar ist. Es können daher im Rahmen dieser Nutzenbewertung keine Aussagen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden.

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. **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.
5. **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.
6. **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.
7. **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.
8. **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.