

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.05.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	19
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	33
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Amgen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie TOWER	20
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie 20120215.....	25
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie E1910	26
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	40
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARA-C	Cytarabin
ASH	American Society of Hematology
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BCR::ABL1	Breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1
CAR-T	Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (chimeric antigen-receptor t-cells)
CD	Cluster of Differentiation
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial haematologic recovery)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (complete remission with incomplete haematologic recovery)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events)
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
ELN	European Leukemia Net
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FLAG-IDA	Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) und Idarubicin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
HiDAC	Hochdosis-Cytarabin (high dose intermittent ARA-C)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom-positiv / negativ
RFS	Rezidivfreies Überleben (relapse-free survival)
r/r	Rezidiert oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen GmbH
Anschrift:	Riesstraße 24 80992 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B.V.
Anschrift:	Minervum 7061 4817 ZK Breda Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Blinatumomab
Handelsname:	BLINCYTO®
ATC-Code:	L01FX07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	37361
Pharmazentralnummer (PZN)	11182837
ICD-10-GM-Code	C91.00
Alpha-ID	I25518, I30536, I95956, I17634, I118563, I25519, I30535, I76142

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).	23.11.2015	A
BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen 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 rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist. ^b	23.08.2018 23.01.2025	B
BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %. ^c	18.01.2019	C/F
BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL. Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.	22.12.2020	D

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. ^d	24.06.2021 23.01.2025	E
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.	23.01.2025	F
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Für dieses Anwendungsgebiet war am 23.08.2018 zunächst folgende Zulassung erteilt worden: „BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.“ Am 23.01.2025 erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter. c: Das Anwendungsgebiet der Erwachsenen mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in erster kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % wird in Dossier F abgebildet. Das Anwendungsgebiet der Erwachsenen in zweiter kompletter Remission wird in Dossier C betrachtet. d: Für dieses Anwendungsgebiet war am 24.06.2021 zunächst folgende Zulassung erteilt worden: „BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.“ Am 23.01.2025 erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit einer Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: Kombinationstherapien: • Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin, • Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat, Vincristin und Pegaspargase, • Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason, Doxorubicin und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Daunorubicin, Prednison, Pegaspargase und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin,

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		• Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Prednison und Vincristin, • Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin, • Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison, und Vincristin, • Methotrexat in Kombination mit Dexamethason, Pegaspargase und Vincristin, • Prednison in Kombination mit Vincristin Monotherapien: • Tisagenlecleucel und • Brexucabtagen autoleucel
B	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • Tisagenlecleucel • Eine systemische Chemotherapie mit: ○ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin, ○ Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin, ○ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon, ○ Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid ○ Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF ○ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegaspargase / Erwiniaasparaginase [HC1] ○ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegaspargase / Erwiniaasparaginase [HC2]

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		○ Dexamethason, ARA-C (hochdosiert), Etoposid, Pegaspargase / Erwiniaasparaginase [HC3] ○ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF ± Idarubicin ○ Dexamethason, Mitoxantron, Pegaspargase, Vincristin, ○ Dexamethason, Doxorubicin, Pegaspargase, Vincristin, ○ Doxorubicin, Pegaspargase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat, ○ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF und ○ Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin
C	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin, • Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat, Vincristin und Pegaspargase), • Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason, Doxorubicin und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Daunorubicin, Prednison, Pegaspargase und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Prednison und Vincristin, • Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin • Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison, und Vincristin

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		• Methotrexat in Kombination mit Dexamethason, Pegaspargase und Vincristin, • Prednison in Kombination mit Vincristin, Monotherapien: • Tisagenlecleucel und • Brexucabtagen autoleucel
D	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: Kombinationstherapien: • Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Prednison oder Prednisolon oder Dexamethason, • Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Dexamethason und Vincristin, • Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Dexamethason und Vincristin, • Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Daunorubicin, Dexamethason und Vincristin, • Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Cyclophosphamid, Daunorubicin, Prednison und Vincristin, • Dasatinib oder Ponatinib in Kombination mit Hyper-CVAD (Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin), • Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin, • Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat, Vincristin und Pegaspargase, • Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason, Doxorubicin und Vincristin,

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		• Cyclophosphamid in Kombination mit Daunorubicin, Prednison, Pegaspargase und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Prednison und Vincristin, • Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin • Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison, und Vincristin, • Methotrexat in Kombination mit Dexamethason, Pegaspargase und Vincristin, • Prednison in Kombination mit Vincristin und Monotherapie: • Imatinib
E	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • Tisagenlecleucel • Eine systemische Chemotherapie mit: ○ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin, ○ Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin, ○ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon, ○ Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid, ○ Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF, ○ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegaspargase / Erwiniaasparaginase [HC1]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		○ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegaspargase / Erwiniaasparaginase [HC2] ○ Dexamethason, ARA-C (hochdosiert), Etoposid, Pegaspargase / Erwiniaasparaginase [HC3] ○ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF ± Idarubicin ○ Dexamethason, Mitoxantron, Pegaspargase, Vincristin, ○ Dexamethason, Doxorubicin, Pegaspargase, Vincristin, ○ Doxorubicin, Pegaspargase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat, ○ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF und ○ Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin
F	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Methotrexat, Pegaspargase, Prednison, Thioguanin und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin, Pegaspargase, Thioguanin und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Mercaptopurin und Vincristin, • Cyclophosphamid in Kombination mit Cytarabin, Mercaptopurin, Pegaspargase und Vincristin, • Cytarabin in Kombination mit Methotrexat und Pegaspargase,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		• Dexamethason in Kombination mit Doxorubicin, Mercaptopurin, Methotrexat, Pegaspargase und Vincristin, • Mercaptopurin in Kombination mit Methotrexat, Prednison und Vincristin, • Prednison in Kombination mit Vincristin
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Nach Aufruf zur Vollbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Januar 2026 fand am 25.02.2026 (ursprünglich geplant für den 12.02.2026) ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummern 2025-B-346/347/358/349/350). In diesem Beratungsgespräch wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die vorliegenden Anwendungsgebiete (AWG) festgelegt.

Zusammenfassend bildet die Festlegung der fiktiven ZVT durch den G-BA weder den aktuellen medizinischen Standard noch die Versorgungsrealität adäquat ab. Die klinische Praxis orientiert sich – entsprechend der Empfehlungen maßgeblicher nationaler und internationaler Leitlinien, u. a. der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO), des European Leukemia Net (ELN), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der American Society of Hematology (ASH) – primär an zielgerichteten Therapien und heterogenen Behandlungsprotokollen, während die vom G-BA in allen AWG herangezogenen Kombinations-Chemotherapieregime keine leitlinienpräferierten Optionen darstellen.

Eine randomisierte Multikomparatorstudie gegen die vom G-BA definierten und zum Teil längst überholten Therapieoptionen ist vor diesem Hintergrund weder ethisch vertretbar noch praktisch durchführbar. Dies ist insbesondere auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen, die für einen belastbaren Wirksamkeitsnachweis eine Studie mit sehr großer Fallzahl erforderlich machen würde, sowie auf die Behandlung der Patientinnen und Patienten in hochspezialisierten Zentren, in denen etablierte, indikationsspezifisch angepasste Behandlungsprotokolle – einschließlich evidenzbasierter Off-Label-Anwendungen – zum Einsatz kommen. Der vom G-BA vorgenommene Ausschluss solcher Off-Label-Komponenten, die integraler Bestandteil klinisch etablierter Polychemotherapiestandards sind, führt zusätzlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dazu, dass die definierte ZVT weder realistisch implementierbar noch geeignet ist, die tatsächliche Versorgungssituation valide abzubilden.

Demgegenüber orientiert sich die von Amgen hergeleitete ZVT (Tabelle 1-7) konsequent an den aktuellen Leitlinienempfehlungen und spiegelt den klinischen Therapiestandard sowie die gelebte Versorgungspraxis wider.

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Amgen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit einer Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	• Blinatumomab <i>oder</i> • Tisagenlecleucel (nur für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit Rezidiv nach Transplantation) <i>oder</i> • Brexucabtagen autoleucel (für Erwachsene ab einem Alter von 26 Jahren) <i>oder</i> • Inotuzumab ozogamicin <i>oder</i> • Individualisierte Polychemotherapie (unter Auswahl von FLAG-basierten Regimen [Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor [G-CSF] ± Anthrazyklin, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Präparaten] oder Hochdosis-Cytarabin [HiDAC]-basierten Regimen [Cytarabin ± Anthrazyklin, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Präparaten] oder Hochdosis-Methotrexat-basierten Regimen [Methotrexat in Kombination mit anderen Präparaten] oder Clofarabin oder Clofarabin-basierten Regimen).
B	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	• Blinatumomab <i>oder</i> • Tisagenlecleucel (nur für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit Rezidiv nach Transplantation)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	• Blinatumomab
D	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen	• Blinatumomab
E	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	• Blinatumomab <i>oder</i> • Tisagenlecleucel (nur für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit Rezidiv nach Transplantation) <i>oder</i> • Individualisierte Polychemotherapie (z. B. das Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC3)-Regime: Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin, Pegaspargase oder Erwiniaasparaginase)
F	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	• Blinatumomab <i>oder</i> • Chemotherapie (unter Auswahl von Corticosteroiden wie Dexamethason oder Prednison, alkylierenden Agentien, Antimetaboliten, Vinka-Alkaloiden und deren Analoga, Topoisomerase-Inhibitoren, Anthrazyklinen sowie anderen Zytostatika)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph-), Cluster of Differentiation 19-positiver (CD19+), rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) basiert auf den Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie TOWER (00103311). Bei der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte aus den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt.

Nachfolgend werden die Ergebnisse für alle untersuchten Endpunkte sowie der Zusatznutzen der Studie TOWER dargestellt (Tabelle 1-8).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie TOWER

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Mortalität	7,7 Monate [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate [2,9; 5,3]	HR: 0,71 [0,55; 0,93]; p = 0,012	Beträchtlicher Zusatznutzen
Morbidität			
EFS	0,0 Monate [n. b.; n. b.] ^b vs. 0,0 Monate [n. b.; n. b.] ^b	HR: 0,55 [0,43; 0,71]; p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Rate der CR / CRh / CRi ^c	43,9 % [37,9 %; 50,0 %] vs. 24,6 % [17,6 %; 32,8 %]	RR: 1,78 [1,29; 2,47]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,56</i> <i>[0,40; 0,78]</i>	
Rate der CR ^c	33,6 % [28,0 %; 39,5 %] vs. 15,7 % [10,0 %; 23,0 %]	RR: 2,14 [1,40; 3,28]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,47</i> <i>[0,30; 0,71]</i>	
MRD-Remissionsrate ^c	29,9 % [24,5 %; 35,7 %] vs. 14,2 % [8,8 %; 21,3 %]	RR: 2,11 [1,34; 3,32]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,47</i> <i>[0,30; 0,75]</i>	
Komplette MRD- Remissionsrate ^c	23,6 % [18,7 %; 29,1 %] vs. 9,0 % [4,7 %; 15,1 %]	RR: 2,64 [1,48; 4,71]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,38</i> <i>[0,21; 0,68]</i>	
Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30			
Fatigue	1,0 Monate [0,5; 1,5] vs. 0,3 Monate [0,3; 0,5]	HR: 0,53 [0,40; 0,71]; p < 0,001	
Übelkeit und Erbrechen	4,2 Monate [3,1; 6,5] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,9]	HR: 0,36 [0,25; 0,51]; p < 0,001	
Schmerz	1,5 Monate [1,1; 2,0] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,54 [0,40; 0,73]; p < 0,001	
Atemnot	n. b. [n. b.; n. b.] vs. 2,3 Monate [1,2; n. b.]	HR: 0,59 [0,39; 0,87]; p = 0,006	
Insomnie	2,0 Monate [1,1; 6,2] vs. 1,0 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,79 [0,55; 1,11]; p = 0,150	
Appetitlosigkeit	3,1 Monate [2,3; 4,4] vs. 0,5 Monate [0,4; 1,0]	HR: 0,40 [0,28; 0,56]; p < 0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Obstipation	n. b. [5,0; n. b.] vs. 1,7 Monate [1,0; n. b.]	HR: 0,48 [0,33; 0,71]; p < 0,001	
Diarrhö	6,0 Monate [3,4; n. b.] vs. 0,8 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,34 [0,23; 0,49]; p < 0,001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Dauer bis zur Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30			
Allgemeiner Gesund- heitszustand	8,1 Monate [2,8; n. b.] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,60 [0,42; 0,85]; p = 0,003	Geringer Zusatznutzen
Körperliche Funktion	1,5 Monate [1,0; 3,1] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,69 [0,50; 0,95]; p = 0,015	
Rollenfunktion	1,0 Monate [0,6; 1,8] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,0]	HR: 0,60 [0,44; 0,81]; p < 0,001	
Emotionale Funktion	11,5 Monate [6,7; n. b.] vs. 2,8 Monate [1,5; n. b.]	HR: 0,61 [0,40; 0,93]; p = 0,020	
Kognitive Funktion	2,0 Monate [1,4; 3,2] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,4]	HR: 0,67 [0,48; 0,92]; p = 0,006	
Soziale Funktion	1,1 Monate [1,0; 2,0] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,83 [0,60; 1,14]; p = 0,210	
Sicherheit			
UE	0,07 Monate [n. b.; n. b.] vs. 0,07 Monate [n. b.; n. b.]	HR: 1,03 [0,82; 1,30]; p = 0,910	Geringer Zusatznutzen
SUE	1,54 Monate [1,28; 2,46] vs. 1,87 Monate [1,11; n. b.]	HR: 1,06 [0,76; 1,47]; p = 0,747	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,26 Monate [0,16; 0,36] vs. 0,23 Monate [0,16; 0,26]	HR: 0,69 [0,54; 0,88]; p = 0,002	
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	n. b. [13,15; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 1,07 [0,51; 2,26]; p = 0,857	
UE, die zum Tod führten	n. b. [14,07; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,77 [0,45; 1,31]; p = 0,329	
UE ohne Progressionsereignisse	0,07 Monate [n. b.; n. b.] vs. 0,07 Monate [n. b.; n. b.]	HR: 1,03 [0,82; 1,30]; p = 0,910	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
SUE ohne Progressionsereignisse	1,54 Monate [1,28; 2,46] vs. 1,87 Monate [1,11; n. b.]	HR: 1,05 [0,76; 1,47]; p = 0,763	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse	0,26 Monate [0,16; 0,36] vs. 0,23 Monate [0,16; 0,26]	HR: 0,69 [0,54; 0,88]; p = 0,002	
UE, die zum Therapie- abbruch der Studien- medikation führten ohne Progressionsereignisse	n. b. [13,15; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 1,03 [0,48; 2,18]; p = 0,941	
<i>SUE von besonderem Interesse^e</i>			
Infektionen	7,44 Monate [5,80; n. b.] vs. n. b. [2,03; n. b.]	HR: 0,51 [0,33; 0,80]; p = 0,003	Beträchtlicher Zusatznutzen
Zytopenie	n. b. [14,07; n. b.] vs. n. b. [2,82; n. b.]	HR: 0,47 [0,26; 0,87]; p = 0,014	
Neutropenie	n. b. [14,07; n. b.] vs. n. b. [2,82; n. b.]	HR: 0,45 [0,23; 0,87]; p = 0,015	
Medikationsfehler	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: n. b.	
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ CTCA-Grad 3) von besonderem Interesse^e</i>			
Zytokinfreisetzungs- Syndrom	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: n. b.	Beträchtlicher Zusatznutzen
Infusionsreaktionen	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 6,70 [0,89; 50,66]; p = 0,033	
Infektionen	6,10 Monate [5,54; n. b.] vs. 1,11 Monate [0,62; 2,03]	HR: 0,32 [0,22; 0,46]; p < 0,001	
Zytopenie	2,07 Monate [1,08; 3,11] vs. 0,26 Monate [0,26; 0,36]	HR: 0,53 [0,40; 0,71]; p < 0,001	
Neutropenie	4,95 Monate [3,87; n. b.] vs. 0,43 Monate [0,30; 0,95]	HR: 0,40 [0,28; 0,55]; p < 0,001	
<i>SUE nach SOC und PT</i>			
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			
Gesamt (SOC)	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [2,82; n. b.]	HR: 0,54 [0,29; 0,98]; p = 0,040	Geringer Zusatznutzen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			
Gesamt (SOC)	7,44 Monate [5,80; n. b.] vs. n. b. [2,03; n. b.]	HR: 0,51 [0,33; 0,80]; p = 0,003	Beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Gesamt (SOC)	1,31 Monate [0,75; 2,20] vs. 0,30 Monate [0,26; 0,36]	HR: 0,60 [0,45; 0,80]; p < 0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen
Febrile Neutropenie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [1,77; n. b.]	HR: 0,49 [0,32; 0,74]; p < 0,001	
Anämie	n. b. [11,90; n. b.] vs. n. b. [1,93; n. b.]	HR: 0,49 [0,32; 0,75]; p < 0,001	
Neutropenie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,38 [0,23; 0,63]; p < 0,001	
Thrombozytopenie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,49 [0,30; 0,79]; p = 0,003	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamt (SOC)	n. b. [11,80; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,28 [0,13; 0,59]; p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamt (SOC)	6,10 Monate [5,54; n. b.] vs. 1,11 Monate [0,62; 2,03]	HR: 0,32 [0,22; 0,46]; p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Pneumonie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,29 [0,12; 0,71]; p = 0,004	
Bakteriämie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,11 [0,02; 0,54]; p = 0,001	
Untersuchungen			
Thrombozytenzahl vermindert	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,30 [0,13; 0,68]; p = 0,002	Erheblicher Zusatznutzen
Neutrophilenzahl erniedrigt	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,28 [0,11; 0,68]; p = 0,003	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamt (SOC)	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,49 [0,30; 0,82]; p = 0,005	Erheblicher Zusatznutzen
Hypokaliämie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,29 [0,12; 0,70]; p = 0,004	
a: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).			
b: Innerhalb von 2 Behandlungszyklen			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
c: Entsprechend der Empfehlung der EMA (8) wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen keine komplette Remission (CR / CRh / CRi) erreichen konnten, als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag (entspricht Monat 0) zugeordnet. Daher ist das 95 %-KI nicht bestimmbar. d: Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts, basierend auf den Allgemeinen Methoden, Version 4.2 (5) wurde der Effektschätzer relatives Risiko (RR) invertiert. e: Aufgeführt werden sämtliche schwerwiegende und schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE von besonderem Interesse mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied bezüglich stratifiziertem Log-Rank-Test.			

Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Subgruppenanalysen konnte für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Anwendungsgebiet B

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber der ZVT liegt keine relevante Studie im AWG vor.

Anwendungsgebiet C

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber der ZVT liegt keine relevante Studie im AWG vor.

Anwendungsgebiet D

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber der ZVT liegt keine relevante Studie im AWG vor.

Anwendungsgebiet E

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL basiert auf den Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie 20120215. Bei der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden patienten-relevante Endpunkte aus den gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt.

Nachfolgend werden die Ergebnisse für alle untersuchten Endpunkte sowie der Zusatznutzen der Studie 20120215 dargestellt (Tabelle 1-9).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie 20120215

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. HC3		Ausmaß des Zusatz- nutzens
Mortalität	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^a Median (Monate) [95 %-KI]	0,33 [0,16; 0,66]; < 0,001 79,6 vs.50,9 n. b. [n. b.; n. b.] vs. 25,6 [17,5; n. b.]	Erheblicher Zusatznutzen
Morbidität			
EFS	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^a Median (Monate) [95 %-KI]	0,35 [0,20; 0,61]; < 0,001 61,1 vs. 35,1 n. b. [24,8; n. b.] vs. 7,8 [5,8; 13,4]	Erheblicher Zusatznutzen
MRD-Remission (gemäß PCR)	RR [95 %-KI], p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	1,3 [1,0; 1,6]; 0,029 97,9 vs. 54,2	
Kumulative Rezidiv- inzidenz	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) Median (Monate) [95 %-KI]	0,27 [0,15; 0,48]; < 0,001 29,6 vs. 63,2 n. b. [n. b.; n. b.] vs. 7,9 [5,8; 18,6]	
Rate der alloHSZT in CR	RR [95 %-KI], p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^b	1,24 [1,03; 1,50]; 0,026 94,4 vs. 68,4	
Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^a Median (Tage) [95 %-KI]	0,30 [0,13; 0,69]; 0,002 80,4 vs. 48,7 n. b. [n. b.; n. b.] vs. 1.558 [431; n. b.]	
100-Tage- Mortalität nach alloHSZT in CR	KM-Schätzer (%) [95 %-KI]	3,92 [1,00; 14,78] vs. 5,13 [1,31; 18,98]	
Sicherheit			
UE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	2,19 [1,45; 3,31]; < 0,001 100,0 vs. 96,2	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	0,41 [0,25; 0,67]; < 0,001 61,1 vs. 82,7	
SUE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	0,50 [0,26; 0,96]; 0,029 27,8 vs. 46,2	
Therapieabbruch aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,17 3,7 vs. 0,0	
Tod aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b. 0,0 vs. 0,0	
a: Relative Häufigkeit der zensierten Patientinnen und Patienten b: Vor dem Eintreten eines Rezidivs Datenschnitt: 22.03.2023			

Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Subgruppenanalysen konnte für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Anwendungsgebiet F

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab + Chemotherapie zur Behandlung von neu diagnostizierten Erwachsenen mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie basiert auf den Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie E1910. Bei der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte aus den gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt.

Nachfolgend werden die Ergebnisse für alle untersuchten Endpunkte sowie der Zusatznutzen der Studie E1910 dargestellt (Tabelle 1-14).

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie E1910

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		Erheblicher Zusatznutzen
MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,47 [0,30; 0,74]; < 0,001 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [4,2; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 79,1 [71,4; 85,0] vs. 58,3 [48,8; 66,7]	
MRD-negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,44 [0,25; 0,76]; 0,001 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,5; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 82,4 [73,7; 88,4] vs. 62,5 [52,0; 71,3]	
Morbidität		
RFS		Beträchtlicher Zusatznutzen
MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,81]; 0,003 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [3,7; n. b.] 5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 75,6 [67,8; 81,8] vs. 57,2 [47,9; 65,4]	
MRD-negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,53 [0,32; 0,88]; 0,006 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,1; n. b.] 5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 75,6 [67,8; 81,8] vs. 57,2 [47,9; 65,4]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheitsrelevante Endpunkte		
MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	Die Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil von Blinatumomab. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet.	Kein zusätzlicher Schaden
MRD-negative Patientinnen und Patienten		
Die Analysen der Mortalität und des RFS für MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten basieren auf dem Step 3 Analysis Set und für MRD-negative Patientinnen und Patienten auf dem FAS. Die Analyse der sicherheitsrelevanten Endpunkte basiert auf dem Step 3-SAS und dem SAS. Die Analyse-Sets sind in Error! Reference source not found. beschrieben.		
a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein).		
Quelle: (6)		

Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Subgruppenanalysen konnte für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	Ja
B	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	Nein
C	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	Nein
D	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen	Nein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Ja
F	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A

Blinatumomab war im Jahr 2015 der erste innovative Wirkstoff für Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL, der in den letzten 2 Dekaden zugelassen wurde. Vor der Markteinführung konnten Patientinnen und Patienten mit r/r ALL lediglich mit intensiven, hochtoxischen Salvage-Chemotherapieregimen oder häufig auch nur palliativ behandelt werden und hatten eine sehr geringe Chance auf Heilung. Zu den neueren Therapieoptionen für r/r B-Vorläufer-ALL gehören eine Immuntherapie mit dem CD22-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab ozogamicin und chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (chimeric antigen-receptor t-cells; CAR-T): Tisagenlecleucel für junge Erwachsene bis einschließlich 25 Jahren, Brexucabtagen autoleucel und Obecabtagene autoleucel für erwachsene Patientinnen und Patienten ab 26 Jahren. Angesichts heterogener Vortherapien, des individuellen Allgemeinzustands und substanzspezifischer Toxizitäten ist in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium ein breites Spektrum wirksamer Behandlungsoptionen erforderlich. Blinatumomab wurde 2015 zu einem wesentlichen Bestandteil dieses Spektrums für eine schwer zu behandelnde Patientenpopulation.

Für Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL zeigten die Ergebnisse der Studie TOWER (00103311) deutliche Vorteile für Blinatumomab in der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber Chemotherapie als ZVT treffen:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Nahezu Verdoppelung des medianen Überlebens unter Blinatumomab (medianes Gesamtüberleben: 7,7 Monate vs. 4,0 Monate unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm), sowie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 %.
- Nahezu Halbierung des Risikos unter Blinatumomab, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben (EFS: HR: 0,55; 95 %-KI [0,43; 0,71]; $p < 0,001$).
- Hohe komplette Remissionsrate (complete remission, CR / complete remission with partial haematologic recovery, CRh / complete remission with incomplete haematologic recovery, CRi) unter Blinatumomab (43,9 % vs. 24,6 % unter Chemotherapie) und damit Linderung bzw. Verschwinden krankheitsspezifischer Symptome.
- Hohe Remissionsrate der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) unter Blinatumomab und damit ein besonders tiefes Therapieansprechen und folglich eine Reduktion der Krankheitslast (29,9 % vs. 14,2 % unter Chemotherapie), sowie hohe komplette MRD-Remissionsrate (23,6 % vs. 9,0 %).
- Verbesserung der allgemeinen und krankheitsbedingten Symptome, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit der TOWER-Studie erstmalig in einer Phase-III-Studie im Indikationsfeld der ALL untersucht wurde.
- Blinatumomab weist im Vergleich zur Chemotherapie eine deutlich bessere Wirksamkeit bei vergleichsweise guter Verträglichkeit auf. Das Sicherheitsprofil von Blinatumomab in der TOWER-Studie war konsistent zu dem aus der Zulassungsstudie.
- Wichtige, klinisch relevante unerwünschte Ereignisse (UE) von mindestens Grad 3 der allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events, CTCAE), beispielsweise Zytopenien, Neutropenien oder Infektionen, traten unter Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie seltener auf. Die Therapie mit Blinatumomab war mit einer im Vergleich zur Chemotherapie deutlich geringeren Inzidenz einer Myelosuppression und der damit verbundenen Komplikation einer Infektion assoziiert; gerade klinisch besonders relevante und gefürchtete schwere Infektionen waren unter Blinatumomab um fast 20 % seltener.
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: 12 der 101 Zentren und 41 der insgesamt 405 (10,1 %) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Studie TOWER stammen aus Deutschland.

Zusammenfassend ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL als **beträchtlich** einzustufen.

Anwendungsgebiet B

Für das vorliegende AWG wurde keine Studie identifiziert, die einen Vergleich von Blinatumomab gegenüber der ZVT ermöglicht. Die Ergebnisse der Zulassung zugrunde liegenden multizentrischen, offenen einarmigen kombinierten Phase-I/II-Studie MT103-205 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, können jedoch mangels direkten Vergleichs mit der ZVT und keiner ausreichend hohen Evidenzstufe nicht für eine quantitative Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Basierend auf dieser Tatsache wird gemäß § 5 AM-NutzenV formal kein Zusatznutzen abgeleitet.

Anwendungsgebiet C

Für das vorliegende AWG wurde keine Studie identifiziert, die einen Vergleich von Blinatumomab gegenüber der ZVT ermöglicht. Die Ergebnisse der Zulassung zugrunde liegenden multizentrischen, offenen einarmigen Phase-II-Studie BLAST (MT103-203) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, können jedoch mangels direkten Vergleichs mit der ZVT und keiner ausreichend hohen Evidenzstufe nicht für eine quantitative Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Basierend auf dieser Tatsache wird gemäß § 5 AM-NutzenV formal kein Zusatznutzen abgeleitet.

Anwendungsgebiet D

Für das vorliegende AWG wurde keine Studie identifiziert, die einen Vergleich von Blinatumomab gegenüber der ZVT ermöglicht. Die Ergebnisse der Zulassung zugrunde liegenden multizentrischen, offenen einarmigen Phase-II-Studie ALCANTARA (20120216) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, können jedoch mangels direkten Vergleichs mit der ZVT und keiner ausreichend hohen Evidenzstufe nicht für eine quantitative Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Basierend auf dieser Tatsache wird gemäß § 5 AM-NutzenV formal kein Zusatznutzen abgeleitet.

Anwendungsgebiet E

Bei einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Dabei ist die Prognose für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Hochrisiko-Rezidiv am schlechtesten: Bis zur Zulassung von Blinatumomab in dieser Indikation im Jahr 2021 überlebten nur ca. 40 % der Hochrisiko-Kinder die ersten 2 Jahre und nur 15 % bis 37 % die ersten 5 Jahre nach ihrem Rezidiv. In der Regel besteht die einzige Chance auf Heilung für diese Patientinnen und Patienten in einer allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT), wobei deren langfristiger Erfolg maßgeblich vom durch medikamentöse Therapie erreichten Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Transplantation abhängt. Insgesamt ist die hohe Sterblichkeit von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter ALL dabei nicht nur auf die Krankheit zurückzuführen: Chemotherapie-bedingte Toxizität trägt maßgeblich zur schlechten Überlebensprognose der Kinder bei. Hier bestand ein enormer therapeutischer Bedarf für eine Behandlung, die sowohl die Prognose für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten substanziell verbessert als auch die symptomatische und therapeutische Belastung bedeutsam reduziert.

Im früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (Vorgangsnummer: 20,021-08-01-D-703) beschloss der G-BA einen erheblichen Zusatznutzen für Blinatumomab und begründete dies wie folgt: „*In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben und zu den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für pädiatrische Patientinnen und Patienten [...] im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein erheblicher Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt wird*“. Die Ergebnisse im vorliegenden Dossier bestätigen die Verbesserung im Gesamtüberleben im Blinatumomab-Arm, wobei nach etwa 58 Beobachtungsmonaten im Blinatumomab-Arm der Median weiterhin noch nicht erreicht wurde. Im HC3-Arm wurde das mediane Gesamtüberleben mit 25,6 Monaten mittlerweile erreicht. Auch die statistisch signifikante und deutliche Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (event-free survival, EFS) konnte bestätigt werden; die mediane ereignisfreie Überlebenszeit ist im Blinatumomab-Arm im Vergleich zum HC3-Arm (7,8 Monate) weiterhin noch nicht erreicht. Auch die bereits im vorherigen Verfahren gezeigten Vorteile im Blinatumomab-Arm hinsichtlich der Endpunkte MRD-Remission (gemäß PCR), kumulative Rezidivinzidenz, Rate der alloHSZT in CR sowie die statistisch signifikanten Effekte bei sicherheitsrelevanten Endpunkten werden erneut bestätigt. Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber Chemotherapie als ZVT treffen:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientenpopulation.
- Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (ohne Ereignis: 79,6 % vs. 50,9 % unter HC3) und erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 67 %.
- Erhebliche Verlängerung des EFS (ohne EFS-Ereignis: 61,1 % vs. 35,1 % unter HC3); das Ereignisrisiko (Rezidiv oder Tod) wurde um 65 % reduziert.
- Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine MRD-Remission um 30 %.
- Signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 73 % (mit Rezidiv: 29,6 % vs. 63,2 % unter HC3).
- Signifikante Steigerung der Rate einer alloHSZT (94,4 % vs. 68,4 % unter HC3) der behandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten in CR.
- Signifikante Reduktion des Sterberisikos um 70 % nach alloHSZT in CR.
- Eine gegenüber der HC3 signifikant verbesserte Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil: Reduktion des Risikos für UE $\geq$ CTCAE Grad 3 um 59 % und des Risikos für SUE um 50 %.

- Aufgrund dessen ist eine ambulante Therapie der betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten möglich.

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der betrachteten Studien und der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens als **Hinweis** einzustufen. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab aufgrund von klinisch relevanten und signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität und Sicherheit für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ist **erheblich**.

Anwendungsgebiet F

Bei einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Die verlorenen Lebensjahre werden in Deutschland bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr Jahre als beim Non-Hodgkin-Lymphom (13 Jahre), bei Krebserkrankungen der Prostata (6 Jahre), der Lunge (12 Jahre) oder der Brust (14 Jahre). Der zentrale therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt sich aus der erheblichen Verschlechterung der Prognose für Patientinnen und Patienten mit jedem Rezidiv. Die Überlebensraten im ersten, zweiten und dritten oder weiteren Rezidiv betragen nach einem Jahr nur 26 %, 18 % und 15 %. Die entsprechenden 3-Jahres-Überlebensraten liegen sogar bei nur noch 11 %, 6 % und 4 %. Die Bedeutung einer Heilung, und damit der Vermeidung eines Rezidivs der ALL, das eine erneute, noch intensivere chemotherapeutische Behandlung erfordern würde, ist daher nicht hoch genug einzuschätzen.

Mit Blinatumomab als Konsolidierung ist es seit Januar 2025 möglich, Patientinnen und Patienten mit einer gut verträglichen Immuntherapie eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen. Die Studie E1910 zeigt eine wesentliche und bisher nicht erreichte, statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab, sodass die Therapie mit Blinatumomab die Chance auf eine Heilung deutlich erhöht. Der G-BA hat die Bedeutung von Blinatumomab in dieser Indikation mit einem **beträchtlichen** Zusatznutzen im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt.

Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber Chemotherapie als ZVT treffen:

- Deckung eines hohen therapeutischen Bedarfs bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation mit einer seltenen malignen Erkrankung.
- Statistisch signifikante, erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (5-Jahres-Überlebensrate: 79,1 % unter Blinatumomab + Chemotherapie vs. 58,3 % unter Chemotherapie allein; mit einer Reduktion des Sterberisikos um 53 %).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Statistisch signifikante, beträchtliche Verbesserung des Rezidivfreien Überlebens (relapse-free survival, RFS) (5-Jahres-RFS-Rate: 75,6 % vs. 57,2 %; das Ereignisrisiko (Rezidiv oder Tod) wurde um 47 % reduziert.
- Bestätigung des bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofils von Blinatumomab.

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der Studie E1910 sowie der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als **Hinweis** einzustufen. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab aufgrund von klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität und Morbidität sowie einem bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofil für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ist **erheblich**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die vorliegenden Nutzendossiers umfassen 6 AWG mit den folgenden Patientengruppen:

- **Anwendungsgebiet A:** Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL
- **Anwendungsgebiet B:** Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT
- **Anwendungsgebiet C:** Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR
- **Anwendungsgebiet D:** Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und ohne alternative Behandlungsoptionen

- **Anwendungsgebiet E:** Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie
- **Anwendungsgebiet F:** Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Die ALL ist eine seltene und sehr aggressive Erkrankung. Jährlich erkranken ca. 600 Erwachsene und 500 Kinder in Deutschland neu an ALL. Während viele Krebsarten vor allem ältere Menschen betreffen, beträgt das mediane Erkrankungsalter bei der ALL nur 20 Jahre. In den letzten 3 Jahrzehnten konnten erhebliche Fortschritte in der Therapie erzielt werden. Die Heilungschancen für Erwachsene mit neu diagnostizierter ALL stiegen von 10 % auf über 50 %.

Der zentrale therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt sich aus der erheblichen Verschlechterung der Prognose für Patientinnen und Patienten mit jedem Rezidiv. So betragen die 1-Jahres-Überlebensraten erwachsener Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie im ersten, zweiten und dritten oder weiteren Rezidiv nur 26 %, 18 % und 15 %, die 3-Jahres-Überlebensraten liegen bei 11 %, 6 % und 4 %. Die aufgrund von ALL verlorenen Lebensjahre werden bei Erwachsenen in Deutschland auf durchschnittlich 26 Jahre geschätzt.

Die Prognose von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer ALL ist deutlich besser als bei Erwachsenen. Derzeit können ca. 80 % bis 90 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die an einer ALL erkranken, nach primärer Therapie von der Leukämie geheilt werden. Etwa 15 % bis 20 % erleiden jedoch ein Krankheitsrezidiv. Die Prognose für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit rezidivierter ALL hängt hauptsächlich von der Zeit bis zum Rezidiv, der Lokalisation des Rezidivs, dem Immunphänotyp, dem genetischen Subtyp und dem Vorhandensein einer MRD nach der Salvage-Therapie ab.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Einführung der Immuntherapie mit Blinatumomab im Jahr 2015 war ein erheblicher Fortschritt für Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen, von Säuglingen über Kinder und junge Erwachsene bis hin zu älteren Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL, die das Behandlungsparadigma über die Jahre in allen hier vorliegenden AWG erheblich verändert hat.

Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist unabhängig von Krankheitsstatus, Behandlungsphase, Chemotherapieregime, Ph-Status und MRD- Status, wodurch gezeigt werden konnte, dass die Wirksamkeit von Blinatumomab bei Erkrankten unterschiedlicher Charakteristika mit B-Vorläufer-ALL gleichbleibend hoch ist. Blinatumomab wird in zahlreichen medizinischen Leitlinien als Therapiestandard in den vorliegenden AWG ALL empfohlen.

Anwendungsgebiet A

Für Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL stehen derzeit folgende Therapieoptionen zur Verfügung:

- Salvage-Therapie (Chemotherapie) und palliative Therapiekonzepte
- Teilnahme an klinischen Studien
- alloHSZT
- Behandlung mit Inotuzumab ozogamicin
- CAR-T-Zelltherapie (z. B. Tisagenlecleucel, Brexucabtagen autoleucel)
- Therapie mit Blinatumomab

Ziel der Rezidivtherapie ist zunächst das Erreichen einer CR gefolgt von einer alloHSZT, sofern die Patientinnen und Patienten individuell dafür geeignet sind und ein Spender zur Verfügung steht. Die Auswahl der Therapie wird u. a. durch die Vortherapie, das Alter, die Dauer der ersten Remission und Risikofaktoren beeinflusst. Bei Frührezidiven und refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL werden unter Chemotherapie signifikant schlechtere Ergebnisse erreicht als mit den heutigen Immuntherapien mit Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin oder CAR-T-Zellen. Patientinnen und Patienten mit Spätrezidiv sprechen häufig gut auf eine erneute Standard-Induktionstherapie an.

Angesichts heterogener Vortherapien, des individuellen Allgemeinzustands und substanz-spezifischer Toxizitäten ist in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium ein breites Spektrum wirksamer Behandlungsoptionen erforderlich. Blinatumomab erweiterte dieses Spektrum und deckt den therapeutischen Bedarf für Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL, die vor Zulassung von Blinatumomab in 2015 schwer zu behandeln waren und nur eine geringe Chance auf eine CR und damit eine potenzielle Heilung hatten. Dabei spielen auch die Möglichkeit der ambulanten Behandlung und das überzeugende Sicherheitsprofil von Blinatumomab für die betroffenen Patientinnen und Patienten eine entscheidende Rolle. Mit Blinatumomab können diese Patientinnen und Patienten häufig eine CR erreichen und dadurch die Chance auf eine Überlebensverlängerung oder sogar Heilung erhalten.

Anwendungsgebiet B

In der Behandlung der pädiatrischen Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL wird erneut eine Remission angestrebt. Eine rein medikamentöse Therapie ist in der Regel nicht ausreichend und muss zur Erhaltung der Remission durch eine alloHSZT ergänzt werden. Durch die Zulassung von Tisagenlecleucel im Jahr 2018 für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) ALL und den Zulassungen von Blinatumomab in den Jahren 2018 und 2021 für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL stehen neben einer Chemotherapie weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Entscheidend für die Heilungsaussichten der pädiatrischen Patientinnen und Patienten nach der Transplantation ist immer der Erfolg der

vorherigen medikamentösen Therapie, eine erneute komplette Remission zu erwirken und zu erhalten.

Dieses Ziel ist bei der rezidierten pädiatrischen ALL mit jeder weiteren Salvage-Therapie schwieriger zu erreichen. Daher ist im Rezidiv eine möglichst frühe Behandlung mit den wirksamsten Therapien essenziell für die Etablierung und Erhaltung einer CR und somit entscheidend für das Gesamtüberleben. Je tiefer die Remission der Patientin / des Patienten, desto besser ist die Chance auf Heilung durch eine anschließende alloHSZT. Blinatumomab bietet entscheidende Vorteile und ermöglicht eine tiefe und anhaltende Remission zum Zeitpunkt der Transplantation. Dadurch wird mehr pädiatrischen Patientinnen und Patienten der potenziell lebensrettende Weg über eine Immuntherapie und anschließender alloHSZT ermöglicht. Darüber hinaus wird mit einer Immuntherapie das Rezidivrisiko nach einer alloHSZT bedeutsam gesenkt und so das Gesamtüberleben verlängert.

Anwendungsgebiet C

Der wichtigste Risikofaktor für ein hämatologisches Rezidiv ist das Persistieren oder Wiederauftreten einer MRD, das auf eine Resistenz gegenüber der Standardchemotherapie hinweist. Bei einer MRD-Positivität entwickelt sich bei 56 % bis 100 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten innerhalb von 5 Jahren ein hämatologisches Rezidiv, verglichen mit nur 18 % bis 33 % bei MRD-Negativität. Blinatumomab wird daher von nationalen und internationalen Leitlinien bei MRD-positiver ALL empfohlen. und hat sich seit vielen Jahren als zielgerichtete, chemotherapiefreie und gut verträgliche Behandlungsoption, die in der Lage ist, das Überleben bzw. die Heilungsrate von Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL in zweiter Remission mit MRD signifikant und klinisch relevant zu verbessern, als Therapiestandard etabliert.

Anwendungsgebiet D

Trotz der vielversprechenden Daten, die mit TKI-basierten Erstlinientherapien erzielt wurden, kommt es bei einigen Patientinnen und Patienten dennoch zu Rezidiven. Eine wichtige Einschränkung von TKI-basierten Therapien und ein Faktor, der zu den noch immer relativ schlechten Ergebnissen hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL beiträgt, ist die Therapieresistenz.

Eine Immuntherapie mit Blinatumomab bietet gegenüber TKI einen alternativen Wirkmechanismus. Das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms bzw. der breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1 (*BCR::ABL1*)- Status haben keinen Einfluss auf den Wirkmechanismus von Blinatumomab. Dieses wirkt somit auch bei Versagen von TKI, selbst bei Vorliegen einer T315I-Mutation. Daher ist Blinatumomab auch bei TKI-Resistenz oder TKI-Intoleranz noch wirksam, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

Damit ist Blinatumomab für Patientinnen und Patienten mit Ph+ B-Vorläufer-ALL, bei denen TKI versagt haben und keine alternativen Therapieoptionen bestehen, eine essenzielle Therapieoption. Mit Blinatumomab erhält diese Patientengruppe eine erneute Chance auf das Erreichen einer Remission. Für Erkrankte, bei denen die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung eine alloHSZT rechtfertigt, ist das Erreichen einer stabilen Remission Voraussetzung für die

Durchführung einer alloHSZT. Zudem ermöglicht Blinatumomab auch älteren Erkrankten, für die bisher häufig nur eine altersadaptierte palliative Therapie infrage kam, eine weitere Remission und damit die Möglichkeit, ein verlängertes Überleben mit besserer Lebensqualität zu erreichen.

Anwendungsgebiet E

In der Behandlung der pädiatrischen Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL wird erneut eine Remission angestrebt. Eine rein medikamentöse Therapie ist in der Regel nicht ausreichend und muss zur Erhaltung der Remission durch eine alloHSZT ergänzt werden. Durch die Zulassung von Tisagenlecleucel im Jahr 2018 für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) ALL und den Zulassungen von Blinatumomab in den Jahren 2018 und 2021 für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL stehen neben einer Chemotherapie weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Entscheidend für die Heilungsaussichten der pädiatrischen Patientinnen und Patienten nach der Transplantation ist immer der Erfolg der vorherigen medikamentösen Therapie, eine erneute komplette Remission zu erwirken und zu erhalten.

Dieses Ziel ist bei der rezidierten pädiatrischen ALL mit jeder weiteren Salvage-Therapie schwieriger zu erreichen. Daher ist im Rezidiv eine möglichst frühe Behandlung mit den wirksamsten Therapien essenziell für die Etablierung und Erhaltung einer CR und somit entscheidend für das Gesamtüberleben. Je tiefer die Remission der Patientin / des Patienten, desto besser ist die Chance auf Heilung durch eine anschließende alloHSZT. Blinatumomab bietet seit 2021 entscheidende Vorteile und ermöglicht eine tiefe und anhaltende Remission zum Zeitpunkt der Transplantation. Dadurch wird mehr pädiatrischen Patientinnen und Patienten der potenziell lebensrettende Weg über eine Immuntherapie und anschließende alloHSZT ermöglicht. Darüber hinaus wird mit einer Immuntherapie das Rezidivrisiko nach einer alloHSZT bedeutsam gesenkt und so das Gesamtüberleben verlängert.

Anwendungsgebiet F

Die Behandlung der neu diagnostizierten ALL erfolgt altersunabhängig mittels intensiver Chemotherapie mit verschiedenen Zytostatikakombinationen, ggf. ergänzt durch Immuntherapien und eine alloHSZT. Ziel ist die vollständige Elimination leukämischer Zellen und die Wiederherstellung der Hämatopoese.

Die initiale Induktionstherapie besteht aus einer Chemotherapie, in der mehrere Arzneimittel kombiniert werden. Bei Patientinnen und Patienten mit Standardrisiko und nicht mehr nachweisbarer MRD wird über mehrere Monate eine Konsolidierungstherapie, bestehend aus weiteren Chemotherapieblöcken, alternierend mit einer zielgerichteten Immuntherapie mit Blinatumomab, durchgeführt. Therapieprotokolle für die ALL variieren international hinsichtlich Dosierung, Intervallgestaltung und Substanzwahl, ohne dass ein genereller Standard etabliert ist. In Deutschland erfolgt die Erstlinientherapie der B-Vorläufer-ALL in der Regel gemäß den Therapieprotokollen der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Konsolidierung mit Blinatumomab führte seit der Zulassung zu einem erheblich verbesserten Behandlungsergebnis bei Patientinnen und Patienten mit Ph- B-ALL unabhängig vom MRD-Ansprechen nach der Induktionstherapie. Folglich wird der Einsatz von Blinatumomab bei allen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph-B-ALL – unabhängig vom Alter, MRD-Status und angewendetem Chemotherapieregime im Rahmen der Konsolidierungstherapie in zahlreichen internationalen Leitlinien einschließlich der DGHO Leitlinie empfohlen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	44 bis 153
B	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	38 bis 85
C	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	9 bis 41
D	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer- ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen	6 bis 13
E	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	8 bis 34
F	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	93 bis 268
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	Beträchtlich	44 bis 153
B	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	Kein Zusatznutzen	38 bis 85
C	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	Kein Zusatznutzen	9 bis 41
D	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen	Kein Zusatznutzen	6 bis 13
E	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Erheblich	8 bis 34
F	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Erheblich	93 bis 268
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	128.155,04 € bis 335.174,72 €
B	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	36.967,80 € bis 335.174,72 €
C	Erwachsene mit MRD-positiver Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	69.006,56 € bis 276.026,24 €
D	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen	128.155,04 € bis 335.174,72 €
E	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	17.251,64 € bis 69.006,56 €
F	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	69.006,56 € bis 276.026,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	Blinatumomab	Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	128.155,04 € bis 335.174,72 €
		Inotuzumab ozogamicin	Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL mit nachfolgender HSZT	81.900,28 € bis 140.400,48 €
		Inotuzumab ozogamicin	Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ohne nachfolgende HSZT	117.000,40 € bis 245.700,84 €
		Tisagenlecleucel	Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	239.441,43 €- 239.919,88 €
		Brexucabtagen autoleucel	Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	271.396,40 €
		FLAG-IDA (≤ 60 Jahre)	Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	9.734,68 € bis 24.151,88 €
		FLAG-IDA (> 60 Jahre)	Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	6.701,98 € bis 16.570,13 €
B	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	Blinatumomab	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	36.967,80 € bis 335.174,72 €
		Tisagenlecleucel	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT	239.161,76 € bis 239.919,88 €
C	Erwachsene mit MRD-positiver Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	Blinatumomab	Erwachsene mit MRD-positiver Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL in zweiter CR	69.006,56 € bis 276.026,24 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen	Blinatumomab	Erwachsene mit Ph+ CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach Versagen ≥ 2 TKI und ohne alternative Behandlungsoptionen	128.155,04 € bis 335.174,72 €
E	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Blinatumomab	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	17.251,64 € bis 69.006,56 €
		Tisagenlecleucel	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	239.161,76 € bis 239.919,88 €
		HC3-Regime	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Mit Pegaspargase: 2.589,86 € bis 3.543,17 € Mit Erwiniaasparaginase: 5.532,49 € bis 6.485,80 €
F	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Blinatumomab	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	69.006,56 € bis 276.026,24 €
		E1910-Regime (< 55 Jahre)	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	7.689,66 € bis 18.563,66 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		E1910-Regime (≥ 55 Jahre)	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	5.733,72 € bis 16.242,94 €
		GMALL-Regime	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	20.734,34 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von BLINCYTO® entnommen.

Die Behandlung sollte unter der Leitung und Überwachung eines Arztes begonnen werden, der in der Behandlung hämatologischer Malignome erfahren ist. Es sind keine über die ärztliche Routine hinausgehenden Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit ALL erforderlich.

Anwendungsgebiet A, B und D

Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL können 2 Behandlungszyklen erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage (4 Wochen). Die Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt.

Patienten, die eine komplette Remission (complete remission/complete remission with partial haematologic recovery, CR/CRh) nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie erhalten.

Für den Behandlungsbeginn bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Anwendungsgebiet C

Patienten können 1 Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 weiteren Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie, erhalten. Ein einzelner Zyklus der Induktions- oder Konsolidierungstherapie von BLINCYTO umfasst 28 Tage (4 Wochen) einer intravenösen Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall (insgesamt 42 Tage).

Für die Behandlung bei Philadelphia-Chromosom-negativer, MRD-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage nachfolgender Zyklen empfohlen.

Anwendungsgebiet E

Kinder und Jugendliche mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer B-Zell-Vorläufer-ALL können 1 Zyklus der BLINCYTO-Therapie nach Induktions- und 2 Blöcken Konsolidierungschemotherapie erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion.

Für den Behandlungsbeginn bei rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL wird ein stationärer Aufenthalt für mindestens die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Anwendungsgebiet F

BLINCYTO wird als intravenöse Dauerinfusion angewendet und mit einer konstanten Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe infundiert. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall. Patienten können bis zu 4 Zyklen BLINCYTO als Konsolidierungstherapie erhalten.

Für die Behandlung der B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird ein stationärer Aufenthalt für die ersten 3 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus empfohlen.

Dosisanpassung für alle Indikationen

Ein vorübergehendes oder dauerhaftes Aussetzen der BLINCYTO-Behandlung ist nach Bedarf bei Auftreten folgender schwerer (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Toxizitäten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation): Zytokinfreisetzungs-Syndrom, Tumorlyse-Syndrom, neurologische Toxizität, erhöhte Leberenzyme und jegliche andere klinisch relevante Toxizitäten.

Überwachungsmaßnahmen

Patienten sollten hinsichtlich verschiedener Laborparameter (einschließlich Blutbild, Leberenzyme), bezüglich Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse (einschließlich des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms), Infektionen, Zytokinfreisetzungs-Syndrom, Infusionsreaktionen, Hämophagozytische Lymphohistiozytose / Immuneffektorzell-assoziiertes hämophagozytisches Lymphohistiozytose-ähnliches Syndrom, Tumorlyse-Syndrom (einschließlich der Nierenfunktion und des Flüssigkeitshaushalts), Pankreatitis und progressiver multifokaler Leukenzephalopathie überwacht werden.