

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

25. Mai 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Blinatumomab
(neues Anwendungsgebiet, Ph+ ALL)**

veröffentlicht am 3. Mai 2021
Vorgangsnummer 2021-02-01-D-610
Bericht Nr. 1091

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Blinatumomab (Blincyto®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Rezidivfreies Überleben
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 3. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zu Blinatumomab (Blinicyto®) in der Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) beschäftigt sich mit dem Einsatz dieses bispezifischen Antikörper bei erwachsenen Patient*innen mit Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19+ B-Vorläufer ALL (Ph+ ALL). Es ist jetzt auch zugelassen für die Behandlung von Patient*innen mit rezidivierender oder refraktärer Ph+ ALL. Das Verfahren zu Blinatumomab wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Festlegung eines geringen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Für diese Nutzenbewertung liegen die Daten der Phase-II-Studie ALCANTARA mit 45 Patient*innen vor. Unklar ist, ob alle Patient*innen der Zulassungsstudie die Bedingungen der EMA-Zulassung (Vorbehandlung mit mindestens 2 TKI) erfüllen.
- Blinatumomab führte bei Patient*innen mit rezidivierender/refraktärer Ph+ ALL nach Vorbehandlung mit TKI zu einer Rate kompletter Remissionen bzw. kompletter hämatologischer Remissionen von 35,6%, von MRD-Negativität bei 40%, einem medianen rezidivfreien Überleben von 6,8 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 9 Monaten.
- An die Blinatumomab-Therapie schlossen sich weitere Behandlungen an, u. a. allogene Stammzelltransplantationen. 8 der 45 Patient*innen sind langfristig rezidivfrei.
- Das Muster der Nebenwirkungen entspricht dem Einsatz von Blinatumomab im Rezidiv bzw. bei Refraktärität. Im Vordergrund der schweren Nebenwirkungen stehen Fieber und neurologische Symptome.

Blinatumomab ist eine wertvolle Ergänzung in der Therapie von Patient*innen mit rezidivierender/refraktärer Ph+ ALL. Es bietet die Chance stabiler Remissionen als Voraussetzung für die Einleitung von Therapien mit kurativem Potenzial wie der allogenen Stammzelltransplantation oder der Gabe von CAR-T-Zellen.

2. Einleitung

Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung [1]. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3/100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Patient*innen steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000). Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,4:1,0). B-Vorläufer-ALL sind etwa 4mal häufiger als T-Vorläufer-ALL.

Mehr als 60% der erwachsenen ALL-Patient*innen zeigen zytogenetische Aberrationen, die häufig ebenfalls charakteristisch für bestimmte phänotypische und klinische Ausprägungen sind und z.T. eine prognostische Bedeutung haben. Wichtigstes Beispiel für die pathogenetische und prognostische Bedeutung einer einzelnen Aberration ist die Translokation t(9;22) (Philadelphia-Chromosom), die mit der Bildung des *BCR-ABL1* Fusionsgens verbunden ist. Das Philadelphia-(Ph-)Chromosom bzw. das korrespondierende Fusionstranskript *BCR-ABL* ist mit einer Inzidenz von 30–50% innerhalb der B-Vorläufer-ALL die häufigste wiederkehrende Aberration bei der ALL. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu. Durch den Einsatz von Tyrosinkinase-(TK-)Inhibitoren, insbesondere Imatinib, hat sich die Prognose dieser Subgruppe deutlich verbessert [2].

3. Stand des Wissens

Bei jüngeren Patient*innen mit Ph+ ALL wird Imatinib in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt. Dabei werden Remissionsraten von über 90% erreicht; die molekulare Remissionsrate liegt bei über 50%. Dadurch konnte auch der Anteil der Patient*innen, die einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden, deutlich erhöht werden. In einer randomisierten Studie der französischen Studiengruppe konnte gezeigt werden, dass eine dosisreduzierte Induktionstherapie mit Dexamethason, Vincristin und Imatinib im Vergleich zu einer intensiven Induktion mit Hyper-CVAD und Imatinib tendenziell bessere Ergebnisse bringt [3]. In der GMALL-Studiengruppe wird in der Therapieempfehlung momentan die Gabe von Imatinib mit einer reduzierten Induktionstherapie empfohlen. Hierbei entfällt sowohl Daunorubicin in der Induktionsphase I als auch die komplette Induktionsphase II. Stattdessen erfolgen wöchentliche Gaben von Vincristin und Dexamethason sowie eine Therapie mit Asparaginase und einem CD20-Antikörper (bei CD20-Positivität). Die Ganzhirnbestrahlung entfällt ebenfalls und die Patient*innen erhalten ausschließlich intrathekale Prophylaxe.

Wegen der Entwicklung von Resistenzen und Rezidiven unter Chemotherapie in Kombination mit TKI scheint die Stammzelltransplantation weiterhin die einzige Möglichkeit zur Erzielung von Langzeitremission bei Ph+ ALL zu sein. Eine weitere Verbesserung scheint durch die Gabe von Imatinib nach Transplantation möglich. Eine randomisierte Studie der GMALL-Studiengruppe hat vergleichbare Ergebnisse einer prophylaktischen versus einer präemptiven Gabe von Imatinib erbracht [4]. Wenn eine regelmäßige MRD-Kontrolle aus dem Knochenmark unter standardisierten Bedingungen und mit ausreichender Sensitivität gewährleistet ist, sollte die präemptive Gabe bei positivem MRD-Nachweis nach SZT ausreichen.

Bei älteren Patient*innen mit Ph+ ALL wurde bisher vorwiegend der Ansatz einer Induktionstherapie mit Imatinib als Monotherapie in Studien geprüft. Diese Therapie, die häufig ambulant durchgeführt werden kann, erzielt bei 90% der Patient*innen eine CR und ist damit einer intensiven Induktionstherapie in Kombination mit Imatinib überlegen, wie auch eine randomisierte Studie der GMALL gezeigt hat [5]. Aktuell wird in der GMALL-Therapieempfehlung weiterhin in der Induktion die Gabe von Imatinib in Kombination mit Vincristin/Dexamethason und intrathekaler Prophylaxe empfohlen. Dieses Schema orientiert sich an der europäischen Studie mit Dasatinib [6]. Da ein klarer Vorteil der Gaben von Dasatinib gegenüber Imatinib nicht gezeigt ist, soll weiter Imatinib als in der Regel gut verträglicher Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) für die erste Therapielinie beibehalten werden.

Entscheidend für die Therapiesteuerung ist die quantitative Messung der MRD sowie bei MRD-Nachweis die Messung von resistenzinduzierenden Mutationen mit möglichst hoher Sensitivität. Innerhalb von Studien soll untersucht werden, ob bei MRD-Persistenz die Umstellung des TKI verbesserte Ergebnisse bringen kann. Es ist zu empfehlen bei Ph/*BCR-ABL*-positiver ALL die Messung der MRD sowohl *BCR-ABL*-basiert als auch mit Immunglobulin-PCR durchzuführen. Bei älteren Patient*innen, die keine Kandidaten für eine Stammzelltransplantation sind, soll ein TKI-Wechsel auch außerhalb von Studien erwogen werden. Details zur Umstellung sowie Empfehlungen zum Absetzen der TKI sind in GMALL-Empfehlungen beschrieben.

Ponatinib führt bei Ph+ ALL-Patient*innen, die nicht auf Dasatinib oder Imatinib ansprechen bzw. nicht tolerieren, oder bei denen eine Mutation T315I vorliegt, zu hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Remissionen. Nach Versagen anderer TKI eröffnet Ponatinib bei Patient*innen mit Ph+ ALL die Möglichkeit einer molekularen Remission als Voraussetzung einer kurativen allogenen Stammzelltransplantation. Alternativ oder sukzessiv stehen auch die Immuntherapien mit Inotuzumab und Blinatumomab zur Verfügung.

Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper, ein sogenannter „bispecific T-Cell Engager (BITE)“. Blinatumomab war das erste, in dieser Gruppe zugelassene BITE-Konstrukt. Es bindet zum einen an CD19, ein Pan-B-Zell-Antigen, das bei >95% der Patient*innen mit B-Vorläufer-ALL nachweisbar ist, gleichzeitig an das T-Zell-Antigen CD3. Die direkte Verbindung von T-Zell- und Leukämiezell-Antigen führt zur immunvermittelten Lyse der CD19 positiven Zielzelle. Blinatumomab wurde bei der ALL in verschiedenen Behandlungssituationen getestet [7, 8, 9].

Daten zur Wirksamkeit von Blinatumomab bei Patient*innen mit CD19 positiver, rezidivierter/refraktärer, Ph+ B-Vorläufer ALL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Blinatumomab bei Patient*innen mit rezidivierter/refraktärer Ph+ ALL

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	RFÜ ³	ÜL ⁴
Martinelli, 2020 [10, 11], Dossier	Ph+, CD19+ B-Vorläufer ALL, rezidiviert/refraktär	-	Blinatumomab	45	35,6	6,8	9,0

¹ N – Anzahl Patient*innen; ² CR – komplette / komplette hämatologische Remission, Rate in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten;

Auf der Basis dieser Daten wurde die Zulassung von Blinatumomab im Dezember 2020 durch die EMA erweitert.

4. Dossier und Bewertung von Blinatumomab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Hierzu gehören Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Dasatinib und Ponatinib bei der Ph+ ALL, wenn sie nicht in einer früheren Therapiephase bereits eingesetzt wurden.

Die verschiedenen Faktoren, die eine Entscheidungsfindung beeinflussen, wie Vorbehandlung, Befallsmuster und Leukämieast, Vorerkrankungen, biologische Faktoren wie Resistenzmutationen sowie die Ziele der Therapie z.B. Durchführbarkeit einer Stammzelltransplantation führen zu einem Kriterienkatalog, der herangezogen werden kann, machen aber einen formalen Therapievergleich z.B. im Rahmen einer Randomisation unmöglich.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der multizentrischen Phase-II-Studie ALCANTARA, die von 1/2014 – 1/2017 durchgeführt wurde. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11].

Die Zulassung der EMA sieht eine Vortherapie mit mindestens 2 TKI vor. Die Vorbehandlung der in ALCANTARA aufgenommenen Patient*innen sieht folgendermaßen aus:

Anzahl vorheriger TKI, n (%)	1	7 (15,6%)
	2	21 (46,7%)
	3	13 (28,9%)
	4	4 (8,9%)

Der pharmazeutische Hersteller vergleicht die Daten von ALCANTARA mit den Daten der Kohortenstudie (20160462) als historischer Vergleichsarm und nutzt als Methode ein Propensity Score Matching.

Datenschnitt für ALCANTARA war der 11. Januar 2018.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Erkrankungssituation. Die mediane Überlebenszeit in der ALCANTARA-Studie betrug 9 Monate.

Bei 7 Patient*innen wurde eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt.

In der Langzeitanalyse leben 8 Patient*innen und sind rezidivfrei.

Im Vergleich zur historischen Kontrollkohorte berechnet der pU eine Hazard Ratio von 0,83.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Rate kompletter bzw. kompletter hämatologischer Remissionen lag bei 35,6% (16 von 45 Patient*innen). 18 von 45 (40,0%) erreichten den Status einer kompletten MRD-Remission.

4. 3. 2. 2. Rezidivfreies Überleben

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 6,8 Monaten. Die Rate kompletter MRD-Remission lag unter Blinatumomab nach dem 1. Zyklus bei 77,9% und stieg nach den weiteren Zyklen nur geringfügig auf 79,6% an.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zu Parametern der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden in ALCANTARA nicht erhoben.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag bei 84%. Schwere Nebenwirkungen aller CTCAE-Grade, die bei $\geq 15\%$ der Patient*innen unter Blinatumomab auftraten, waren Fieber (58%), neurologische Komplikationen (47%) febrile Neutropenie (40%), Kopfschmerzen (31%), Anämie (29%), Thrombozytopenie (22%) und Schmerzen (16%). 3 Patient*innen hatten ein Zytokin-Release-Syndrom.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Ph+ ALL ist eine seltene Erkrankung mit ungünstiger Prognose. Die höchste Heilungschance bietet die allogene Stammzelltransplantation. Bei rezidivierter/refraktärer Ph+ ALL gibt es keine Standardtherapie. Wirksam sind TKI, allerdings z. T. mit starken Nebenwirkungen belastet.

Wegen der zunehmenden Inzidenz der Ph+ ALL in höherem Alter besteht jedoch für eine beträchtliche Zahl von Patienten keine Transplantationsoption. Hier ist auch die weiterhin noch sehr relevante transplantationsassoziierte Mortalität zu berücksichtigen. Zusätzlich gibt es Patienten mit schlechtem molekularem Ansprechen nach Initialtherapie und mit frühen Rezidiven nach SZT. Die Ansprechraten eines Wechsels des TKI sind mäßig und häufig nicht von Dauer. Dies gilt auch für Patienten ohne Nachweis einer Resistenz-induzierenden Mutation. Dazu kommt, dass Komorbiditäten die Auswahl z.B. eines Drittgenerations-TKI einschränken und dass eine stufenweise Dosisreduzierung empfohlen wird.

Daher ist die Identifikation von Therapiealternativen für die komplexe Behandlung einer relativ kleinen Patientengruppe wichtig. Hier kann der Therapie mit Blinatumomab als CD19-gerichtete Zell-aktivierende Therapie eine wichtige Bedeutung zukommen, zumal die Therapie mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen

nur bis zu einer Altersgrenze von 25 Jahren zugelassen ist und Patienten mit Ph+ ALL vorwiegend in höheren Altersgruppen zu finden sind. Dabei sollte Blinatumomab möglichst früh bei niedriger Leukämielast eingesetzt werden und kann zur Wirkungsverstärkung gut mit einem TKI kombiniert werden.

Entscheidendes Ziel ist das Erreichen einer Remission als Voraussetzung für eine erfolgreiche, allogene Stammzelltransplantation. Erfreulicherweise wurde dieses Ziel auch in der Phase-II-Studie ALCANTARA erreicht und hat langfristig zum rezidivfreien Überleben von 8 der 45 Patient*innen geführt.

Das ist kein spektakuläres Ergebnis, aber ein weiterer kleiner Schritt zur Verbesserung der Prognose in dieser schwierigen Indikation. Bei älteren Patienten ohne Transplantationsoption oder Patienten mit Rezidiv nach SZT kann das Ziel auch sein, die Remissionsdauer durch eine Kombinationstherapie von Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus zu verlängern.

6. Literatur

1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland. Berlin 2020. www.gekid.de
2. Gökbüget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_@view/html/index.html
3. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S et al.: Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 125:3711-3719, 2015. [DOI:10.1182/blood-2015-02-627935](https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-627935)
4. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W et al.: Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 27:1254-1262, 2013. [DOI:10.1038/leu.2012.352](https://doi.org/10.1038/leu.2012.352)
5. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H et al.: Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Cancer 109:2068-2076, 2007. [DOI:10.1002/cncr.22631](https://doi.org/10.1002/cncr.22631)
6. Rousselot P, Coude MM, Gökbüget N et al.: Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. Blood 128:774-782, 2016. [DOI:10.1182/blood-2016-02-700153](https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-700153)
7. Topp MS, Gökbüget N, Stein AS et al.: Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 16:57-66, 2015. [DOI: 10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2)
8. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N et al.: Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 376:836-847, 2017. [DOI: 10.1056/NEJMoa1609783](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783)
9. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M et al.: Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 131:1522-1531, 2018. [DOI: 10.1182/blood-2017-08-798322](https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322)
10. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al.: Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. J Clin Oncol 35:1795-1802, 2017. [DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3531](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3531)
11. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al.: Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. Eur J Cancer 146:107-114, 2021. [DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.022)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Nicola Gökbuget und Dr. Heike Pfeifer (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Frankfurt) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand