

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. November 2021

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

**Blinatumomab  
(neues Anwendungsgebiet,  
ALL, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, Alter  $\geq 1$  <18 Jahre)**

veröffentlicht am 1. November 2021

*Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703*

*Bericht Nr. 1225*

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

## 1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zu Blinatumomab (Blinicyto®) in der Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) beschäftigt sich mit dem Einsatz dieses bispezifischen Antikörper bei pädiatrischen Patient\*innen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19+ B-Vorläufer ALL (Ph+ ALL). Blinatumomab war bisher zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient\*innen in verschiedenen Behandlungssituationen sowie bei pädiatrischen Patient\*innen im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer ALL, die refraktär oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert sind oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert sind. Blinatumomab wurde jetzt zusätzlich zugelassen zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierung. Das Verfahren zu Blinatumomab wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Festlegung eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine Fortsetzung der Chemotherapie-Konsolidierung, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.
- Für diese Nutzenbewertung liegen die Daten einer Phase III-Studie vor.
- Die Konsolidierung mit Blinatumomab führte bei pädiatrischen Patient\*innen gegenüber Chemotherapie zur Erhöhung der Rate MRD-negativer Remissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und zur nachhaltigen Steigerung der Überlebensrate nach 4 Jahren.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag signifikant niedriger als im Kontrollarm.

Der Einsatz von Blinatumomab in der Konsolidierung von pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv steigert die Heilungsrate bei gleichzeitiger Reduktion der Rate schwerer Nebenwirkungen. Der Vorschlag der Festlegung eines erheblichen Zusatznutzens ist nachvollziehbar.

## 2. Einleitung

Die Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter. Hier ist die ALL mit einer Inzidenz von 3,3/100.000 Einwohner <15 Jahre die häufigste Krebserkrankung [1]. Bei über 50-jährigen Patienten steigt die Inzidenz 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 (1,2-1,4:1,0). B-Vorläufer-ALL sind etwa 4mal häufiger als T-Vorläufer-ALL.

Das klinische Bild der ALL ist charakterisiert durch die Proliferation und Akkumulation maligne entarteter, unreifer lymphatischer Blasten in Knochenmark, Blut, lymphatischem und nicht-lymphatischem Gewebe. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod.

Die ALL-Therapie bei Kindern wird risikoadaptiert mit geprüften Polychemotherapieelementen durchgeführt. Weltweit standardsetzend waren die Ergebnisse der deutschen BFM-Studiengruppe [3, 4]. Die Therapie hat das Ziel, durch frühe Therapieintensivierung einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die Indikation zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) besteht bei der ALL bei einer Subgruppe mit besonders schlechter Prognose, die sich aus primär genetisch definierten ALL - Subtypen, und aus Patienten mit schlechtem Therapieansprechen zusammensetzt. Die Überlebensraten betragen in Abhängigkeit von den initialen Risikofaktoren bei der ALL im Durchschnitt 85% [5].

### 3. Stand des Wissens

Die Therapie der ALL wird altersunabhängig in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Ziel der Induktionstherapie ist eine komplette Remission (CR) der Erkrankung. Das Erreichen einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. Heilung der Erkrankung. Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der kompletten Remission und werden unter dem Begriff der Postremissionstherapie zusammengefasst. Unter dem Begriff der Konsolidationstherapie wird auch die allogene Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation (SZT) subsummiert.

Etwa 15% der pädiatrischen Patient\*innen mit B-Linien-ALL rezidivieren nach initialer Chemotherapie. Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten. Allerdings sind die Patientenkollektive sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen sehr heterogen [3, 4, 5]. Die Erfolgsaussichten einer Rezidivtherapie sind deutlich schlechter als bei der Erstdiagnose. Rezidive werden in Abhängigkeit vom Ort und von der Zeit nach der Diagnose in Standard- bzw. Hoch-Risiko eingestuft [3, 4].

In den letzten Jahren wurden mehrere neue Arzneimittel für die Therapie der rezidivierten oder refraktären ALL von der EMA zugelassen. 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 und zugelassen [6-10].

Daten zur Wirksamkeit von Blinatumomab bei Patient\*innen  $\geq 1$  und  $< 18$  Jahre mit Hoch-Risiko-Rezidiv einer CD19 positiven, Ph- B-Zell-ALL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Blinatumomab bei pädiatrischen Patient\*innen mit Hochrisiko-Rezidiv**

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	EFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
Locatelli, 2021 [11]	$\geq 1 < 18$ Jahre	Chemotherapie - Konsolidierung	Blinatumomab	108	7,6 vs n.e. 0,33 <sup>6</sup> p < 0,001	n.e, vs n.e. 0,33 <sup>6</sup> p = 0,003

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CR – Rate kompletter Remissionen; <sup>3</sup> RFÜ – hämatologisches rezidivfreies Überleben in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>6</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;

Im Juni 2021 erhielt Blinatumomab die Zulassung der EMA für die Therapie von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv.

### 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 ist eine Chemotherapie-Konsolidierung, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.

#### 4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist eine internationale, multizentrische randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Blinatumomab versus einer Chemotherapie-Konsolidierung. In die Studie wurden Kinder älter als 28 Tage und jünger als 18 Jahre aufgenommen. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Letzter Datenschnitt war der 14. September 2020.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Mortalität**

Das klare Therapieziel in der Behandlung dieser jungen ALL-Patienten ist einzig die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, d. h. die Heilung. In der formalen Auswertung ist die Verlängerung der medianen Überlebenszeit nur eingeschränkt relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve. In der Zulassungsstudie lag die Überlebensrate nach 48 Monaten bei 82,2% im Blinatumomab- versus 51,9% im Chemotherapie-Arm.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben**

Das ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen, mit in die Berechnung ein. Sowohl Rezidiv als auch primäres Therapieversagen sind für Patienten sehr relevante Ereignisse. Das ereignisfreie Überleben wurde durch Blinatumomab signifikant verlängert.

###### **4. 3. 2. 2. MRD Rate**

Die Rate von Remissionen ohne Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD) lag im Blinatumomab-Arm mit etwa 90% signifikant höher mit 55-60% in der Kontrolle. Die „Unschärfe“ der Angaben kommt von den etwas unterschiedlichen Ergebnissen in Abhängigkeit der Methodik zum Nachweis von MRD (Durchflusszytometrie oder PCR).

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

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

###### **4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen**

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad lag im Blinatumomab-Arm mit 57,4 vs 82,4% signifikant niedriger als in der Kontrolle. Insbesondere schwere hämatologische Nebenwirkungen und febrile Neutropenie traten seltener auf. Erhöhte Temperatur war häufiger unter Blinatumomab.

#### **4. 4. Bericht des G-BA**

Der Bericht des G-BA ist ausführlich. In der Zusammenfassung werden nur positive Effekte gesehen. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die bisher vorliegenden Daten zu Blinatumomab deuten darauf hin, dass die nachhaltige Wirksamkeit dieses bispezifischen Antikörpers besonders hoch ist, wenn der Antikörper bei niedriger Leukämie-Last eingesetzt wird [1].

Das bestätigt sich durch die jetzt vorliegende Studie zum Einsatz von Blinatumomab als drittem Baustein einer Konsolidierung in der Rezidivtherapie. Die Steigerung der Rate von MRD Negativität führt zur signifikanten Steigerung der Rate von Patient\*innen mit nachhaltigem ereignisfreiem Überleben und einer signifikanten Verbesserung der Mortalitätsdaten.

Gleichzeitig ist die Rate schwerer Nebenwirkungen signifikant niedriger als im Kontroll-Chemotherapiearm.

Daten zur Lebensqualität wurden bei den Kindern bzw. den Eltern nicht erhoben.

Die Studie belegt zum einen die überlegene Wirksamkeit von Blinatumomab als Bestandteil der Konsolidierung bei Patient\*innen mit Hochrisiko-Rezidiv, zum anderen aber auch die Durchführbarkeit aussagekräftiger, randomisierter Studie bei (sehr) seltenen Indikationen wie der pädiatrischen ALL auf der Grundlage exzellenter Studiengruppen-Infrastrukturen und konsentierter Standardtherapien für den Vergleichsarm.

## 6. Literatur

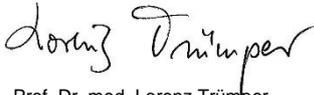
1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. [www.gekid.de](http://www.gekid.de)
2. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMra1400972
3. AWMF S1 Leitlinie Akute lymphoblastische (ALL) Leukämie im Kindesalter, 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-014.html>
4. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMra1400972
5. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2012;120(14):2807-2816. doi:10.1182/blood-2012-02-265884
6. Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G et al.: Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 34:4381-4389, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.3301](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301)
7. Topp MS, Gökbuget 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, Gökbuget 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. 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)
10. 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)

11. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C et al.: Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA 325:843-854, 2021. DOI: [10.1001/jama.2021.0987](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Nicola Göckbuget (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Frankfurt), Prof. Dr. Martin Schrappe (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel) und PD Dr. Arend von Stackelberg (Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Berlin) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

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

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Onkologie (GPOH)

Prof. Dr. med. Martin Schrappe  
Vorstandsvorsitzender