

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

5. April 2016

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

Blinatumomab

veröffentlicht am 15. März 2016
Vorgangsnummer 2015-12-15-D-201
IQWiG Bericht Nr. 366

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. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Blinatumomab (Blinicyto®) ist die erste frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL). Blinatumomab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL. Das Verfahren 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 Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Daten zur frühen Nutzenbewertung basieren auf einer Phase-II-Studie mit 189 Patienten. Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Ergebnisse mit einer historischen Kontrollgruppe.
- Blinatumomab ist eine wirksame, neue Form der Immuntherapie bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL. Die Rate kompletter Remissionen liegt mit 43% höher als in historischen Kontrollen.
- Bei der Mehrzahl (80%) der Patienten mit kompletter hämatologischer Remission wird auch eine molekulare Remission erreicht.
- Durch die Therapie mit Blinatumomab kann die Zahl der Patienten gesteigert werden, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation möglich ist.
- Nebenwirkungen sind häufig. Klinisch im Vordergrund stehen febrile Neutropenie und Neurotoxizität.

Belastbare Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab in Bezug auf krankheitsfreies sowie Gesamtüberleben und auf die Lebensqualität sind auf Basis der vorliegenden Phase-II-Studie nicht möglich. Hierzu sind die Ergebnisse der aktuell laufenden TOWER-Studie abzuwarten.

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 (5,3/100.00). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Patienten 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.

Pathogenetisch ist die ALL durch die unkontrollierte Proliferation früher lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark charakterisiert, deren Ausreifung auf einer bestimmten Differenzierungsebene blockiert ist. Die Entartung kann auf verschiedenen Ebenen der lymphatischen Zellreifung stattfinden. In der Folge weisen die Leukämiezellen in Subgruppen der ALL unterschiedliche phänotypische Merkmale, z.B. Konstellationen von Oberflächenmarkern auf, die mit der Reifungsstufe und auch mit der klinischen Manifestation der Erkrankung in Zusammenhang stehen.

Mehr als 60% der erwachsenen ALL-Patienten 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 Aberrationen ist die Translokation t(9;22) (Philadelphia-Chromosom), die mit der Bildung des bcr-abl Fusionsgens verbunden ist. Sie tritt bei 30-40% der B-Vorläufer-ALL der Erwachsenen auf. Für die Behandlung dieser Patienten stehen mehrere Arzneimittel zur zielgerichteten Therapie zur Verfügung.

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.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Der Standard in Deutschland und in vielen Ländern weltweit wurde durch die Studien der GMALL (German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) etabliert [2]. Die Langzeitüberlebensraten bei Erwachsenen haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und liegen über 50%.

3. Stand des Wissens

Die Therapie der ALL wird in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie [2]. Ziel der Induktionstherapie ist die Induktion einer kompletten 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) subsumiert.

Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten. Frühe Rezidive mit einer primären Remissionsdauer unter 18 Monaten sind prognostisch ungünstig. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL liegt bei 5-9 Monaten [3]. Allerdings sind die Patientenkollektive sehr heterogen, sowohl in Bezug auf Prognosebestimmende Parameter als auch auf die jeweils eingesetzte Therapie. Die Heilungsrate der ALL nach Rezidiv liegt unter 20% [3].

Hauptziel beim Management von Rezidivpatienten ist das Erreichen einer kompletten Remission und die anschließende allogene Stammzelltransplantation. Bei der Therapieentscheidung spielen Vortherapie, Dauer der ersten Remission, Alter, Spenderverfügbarkeit, Subtyp und Verfügbarkeit von Strukturen für zielgerichtete Therapieansätze eine Rolle.

Allerdings liegen die bisherigen Chancen für eine erneute komplette Remission (CR Rate) mit konventionellen Zytostatika nur bei 30-45% der Patienten. Für Patienten mit primär refraktärer Erkrankung, bei Remissionsdauern <1 Jahr oder im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation werden mit Polychemotherapien nur CR Raten von 20-30% erreicht [3].

Ein neuer Ansatz ist die Immuntherapie mittels monoklonaler Antikörper. Bei Patienten mit CD20 positiver B-Vorläufer-ALL führt die Hinzunahme des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab zur Standard-Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens [4]. Rituximab ist in vielen Ländern bereits Bestandteil der Primärtherapie.

Eine Weiterentwicklung ist die Verwendung bispezifischer Antikörperkonstrukte, speziell sogenannter „bispecific T-Cell Engager (BITE). Bereits vor mehr als 20 Jahren im Institut für Immunologie in München erstmals beschrieben, sind sie jetzt in der klinischen Anwendung angekommen. Blinatumomab ist das erste, in dieser Gruppe zugelassene BITE-Antikörperkonstrukt. Es bindet zum einen an CD19, ein Pan-B-Zell-Antigen, das bei >95% der Patienten mit B-Vorläufer-ALL nachweisbar ist. Gleichzeitig bindet es an das T-Zell-Antigen CD3. Die direkte Verbindung von T-Zellen und Leukämiezellen Antigen führt zu immunvermittelten Lyse der CD19 positiven Zielzelle. Die klinische Wirksamkeit von Blinatumomab wurde bei Patienten mit unterschiedlichen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen getestet und nachgewiesen, im weiteren auch bei der ALL von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

Blinatumomab wird intravenös appliziert. Nach den initialen Dosisfindungsstudien wird Blinatumomab jetzt als kontinuierliche Infusion über 4 Wochen mittels einer auch ambulant tragbaren Pumpe appliziert. Nach einer niedrigeren Startdosis erfolgt nach einer Woche eine Dosissteigerung.

Im Dezember 2014 erhielt Blinatumomab die beschleunigte Zulassung (accelerated approval) der FDA, im Oktober 2015 die Zulassung der EMA für die Therapie erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL.

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 Polychemotherapie mit Arzneimitteln, die bei Rezidiv oder Refraktarität einer B-Vorläufer-ALL zum Erreichen einer kompletten Remission erreicht werden. In Deutschland wird bei Frührezidiven meist eine Polychemotherapie nach dem FLAG-IDA-Protokoll oder des Konsolidationszyklus 1 des GMALL Protokoll verwendet, bei T-ALL das CLAEG-Schema oder eine Nelarabin-haltiges Salvageregime [3].

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der multizentrischen Phase-II-Studie MT103-211. Primärer Endpunkt war komplette Remission (CR) oder komplette Remission mit partieller Erholung der peripheren hämatologischen Parameter (CRh). Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Erkrankungssituation und war einer der sekundären Endpunkte der Studie MT103-211. Die mediane Überlebenszeit in der Studie betrug 6,1 Monate. Patienten in kompletter Remission hatten eine höhere Chance für eine Verbesserung des Gesamtüberlebenszeit (RR 0,13; $p < 0,0001$).

Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten von MT103-211 mit den Daten einer retrospektiven Kohortenstudie (20120310). Diese basiert auf Studien aus USA und Europa einschl. Deutschland, und umfasst 1.139 Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer ALL. Die mittlere Überlebenszeit in dieser historischen Kontrolle lag bei 3,3 Monaten.

Aus einer kleineren Phase-II Studie, die der MT103-211 Studie vorrausging (MT103-206), gibt es bereits publizierte Daten zum Langzeitverlauf [6]. Das mediane Überleben bei einer Beobachtungszeit von 32,6 Monaten betrug 13 Monate. 10 von 36 Patienten (28%) waren Langzeitüberlebende, darunter 3 Patienten, die im Verlauf keine allogene Stammzelltransplantation erhielten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben

Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten in kompletter Remission (CR) lag bei 6,9 Monaten, für Patienten in kompletter Remission mit partieller Erholung der peripheren hämatologischen Parameter (CRh) bei 5,0 Monaten.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remission war primärer Endpunkt der Studie MT103-211. 81 von 189 Patienten (43%) erreichten eine CR. In der historischen Vergleichskohorte lag die CR-Rate bei 24%. Unter Blinatumomab erreichten 64 der 81 Patienten (79%) die CR innerhalb des ersten Therapiezyklus. In präspezifizierten Subgruppenanalysen zeigte sich kein Unterschied bei prognostisch relevanten Faktoren wie Alter, Anzahl von Rezidivtherapien oder stattgehabter, allogener Stammzelltransplantation.

Bei 16,9% der Patienten in der Studie MT103-211 wurde nach der Blinatumomab-Therapie eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt, verglichen mit 7,0% in der historischen Kontrollkohorte.

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

Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden in der Studie MT103-211 nicht erhoben.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren febrile Neutropenie (25%), Neutropenie (15%), Anämie (14%), Fieber (7%), Sepsis (6%) und neurologische Symptome (Tremor, Verwirrtheit, Enzephalopathie, Ataxie u. a.) bei 13% der Patienten. Die neurologischen Nebenwirkungen Grad 3/4 waren nach Pausieren der Studienmedikation klinisch innerhalb von 72 Stunden komplett reversibel. Fieber trat insgesamt bei 60% der Patienten auf.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Durch die Immuntherapie mit dem bispezifischen Antikörperkonstrukt Blinatumomab wurde bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer, Philadelphia-Chromosom-negativer ALL eine Rate kompletter Remissionen von 43% erreicht, davon erreichten 82% eine molekulare Remission. Die komplette Remission ist Voraussetzung für die Einleitung einer potenziell kurativen, allogenen Stammzelltransplantation.

Die Ergebnisse unter Blinatumomab sind bezüglich CR-Raten und Überlebenszeit signifikant besser als in der großen, historischen Vergleichskohorte im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Gökbuget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>
3. Gökbuget N, Stanze D, Beck J et al.: Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood 120:2032-2041, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-12-399287](https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-399287)
4. Maury S, Chevret S, Thomas X et al.: Addition of rituximab improves the outcome of adult patients with CD20-positive, Ph-negative, B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL): Results of the Randomized Graall-R 2005 Study. ASH Annual Meeting 2015, Abstract 1, 2015. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper82882.html>
5. 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)
6. Zugmaier G, Gökbuget N, Klinger M et al.: Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. Blood 126:2578-2584, 2015. DOI: [10.1182/blood-2015-06-649111](https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-649111)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Nicola Gökbuget (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Frankfurt), Prof. Dr. Max Topp (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg) und Dr. Andreas Viardot (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die GMALL

Dr. Nicola Gökbuget
Leiterin der Studienzentrale

Für die DGHO



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand