

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

6. Oktober 2017

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

Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf)

veröffentlicht am 15. September 2017

Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289

IQWiG Bericht Nr. 539

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
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Blinatumomab (Blinicyto®) für die Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist von 18 Monaten durchgeführt. 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. In der Zusammenfassung wird ein Unterschied bei der Überlebenszeit zugunsten von Blinatumomab gesehen. Unsere Anmerkungen sind:

- Für diese Nutzenbewertung liegen die Daten einer Phase-III-Studie mit 405 Patienten vor. Die Studie wurde mit wesentlicher deutscher Beteiligung durchgeführt. Der Kontrollarm entspricht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Die Daten der Phase-III-Studie bestätigen die Daten der vorangegangenen Phase-II-Studie. Beide Studien wurden bei Patienten mit sehr ungünstiger Prognose durchgeführt. Blinatumomab führt zu einer Steigerung der Remissionsrate sowie zu einer Verlängerung der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- Bei der Mehrzahl (76%) der Patienten mit kompletter hämatologischer Remission wird auch eine molekulare Remission erreicht.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist etwa gleich hoch wie in der Standardchemotherapie, das Muster der Nebenwirkungen ist unterschiedlich.

Blinatumomab ist eine wirksame, neue Form der Immuntherapie bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL.

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 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.

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 Aberration 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 jüngerer 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). 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 an das T-Zell-Antigen CD3. Die direkte Verbindung von T-Zell- und Leukämiezell-Antigen führt zur immunvermittelten Lyse der CD19 positiven Zielzelle. Die klinische Wirksamkeit von Blinatumomab wurde bei Patienten mit unterschiedlichen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen getestet und nachgewiesen, auch bei der ALL von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

Daten zu Blinatumomab bei Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 2: Blinatumomab bei Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	RFÜ ³	ÜL ⁴
MT103-211 [5]	Ph-, Refraktärität oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten	-	Blinatumomab	189	43	-	6,1

TOWER [6]	Ph-, Refraktärität oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten, zweites oder drittes Rezidiv	Standard-Chemotherapie	Blinatumomab	405	16 vs 34 p < 0,001	4,6 vs 6,3	4,0 vs 7,7⁶ 0,71 p = 0,01
Martinelli [7]	Ph+, Rezidiv, nach Tyrosin-Kinase-Inhibitoren	-	Blinatumomab	45	36	6,7	7,1⁸

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten oder %; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben in Monaten oder %; ⁵ ASZT – autologe Stammzelltransplantation, Ph – Philadelphia Chromosom; ⁶ Rate nach 24 Wochen; ⁷ Rate nach 12 Monaten; ⁸ Rate nach 6 Monaten; ⁹ Nummerierung im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers;

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. Im Juni 2016 legte der G-BA den Zusatznutzen von Blinatumomab als „nicht quantifizierbar“ fest.

Eine andere Form der Immuntherapie bei der ALL ist der autologe Transfer von genetisch modifizierten CAR (Chimeric Antigen Receptor) – T Zellen. Die erste Zulassung für eine derartige Therapie wurde am 31. August 2017 von der FDA für die Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL erteilt. Ziel von Kymriah (CTL019) ist das CD19-Antigen.

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 Refraktärität 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 CLAEF-Schema oder eine Nelarabin-haltiges Salvageregime [3].

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung nach Fristablauf sind vor allem die Daten der multizentrischen Phase-III-Studie TOWER. Diese Studie wurde unter wesentlicher deutscher Beteiligung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Blinatumomab-Arms. Primärer Endpunkt dieser Studie war das Gesamtüberleben. Das mediane Alter der Patienten lag bei 37 Jahren. 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 primärer Endpunkt der TOWER-Studie. Die mediane Überlebenszeit in der Studie betrug 7,7 Monate, etwas länger als in der vorangehenden Phase-II-Studie.

Auch die mediane Überlebenszeit im Kontrollarm war nahezu identisch mit dem Ergebnis einer großen historischen Kontrollstudie [3]. Die Rate nachfolgender allogener Stammzelltransplantationen lag in beiden Armen bei 24%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben

Die mediane Remissionsdauer der Patienten in kompletter Remission (CR) lag bei 7,3 Monaten unter Blinatumomab gegenüber 4,6 Monaten im Kontrollarm. Das ereignisfreie Überleben wurde durch Blinatumomab signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,55).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remission mit vollständiger hämatologischer Regeneration lag unter Blinatumomab mit 34% höher als im Kontrollarm mit 16%. Auch die Rate der Patienten mit kompletter Remission und unvollständiger hämatologischer Regeneration lag unter Blinatumomab mit 44% höher als im Kontrollarm mit 25%.

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

Die Parameter der Lebensqualität wurden in TOWER mittels des generischen, onkologischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und der ALL-spezifischen Symptomskala ALLSS erhoben.

Eine Verbesserung oder eine Verzögerung der Verschlechterung zeigte sich bei Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Obstipation und bei Diarrhoe. Bei der Analyse der belastenden Symptome überlappen sich Krankheits- und Chemotherapie-assoziierte Symptome.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren im Blinatumomab- und im Kontrollarm nicht signifikant unterschiedlich 86,5 vs 91,7%. Wegen der unterschiedlichen Therapiedauer in den beiden Studienarmen wurde die Nebenwirkungsrate in der Primärpublikation auf 100 Patiententjahre berechnet und lag unter Blinatumomab mit 349,4 deutlich niedriger als unter Chemotherapie mit 641,9 [6]. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Blinatumomab-Arm auftraten, waren Neutropenie (37,8%), Infektion (34,1%), erhöhte Leberwerte und neurologische Symptome (9,4%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag im Blinatumomab-Arm bei 12%, im Kontroll-Arm bei 8%.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die jetzt vorliegende Phase-III-Studie TOWER zum Vergleich von Blinatumomab versus Standard-Chemotherapie bestätigen eindrucksvoll die Daten der vorangegangenen Phase-II-Studie MT103-211, die Grundlage der ersten frühen Nutzenbewertung war. Die Erklärung liegt in der Größe und der Qualität der initialen Phase II-Studie. Bei fast 200 untersuchten, immunphänotypisch und molekulargenetisch gut definierten Patienten mit einer seltenen Erkrankung ist die Wahrscheinlichkeit in der Onkologie hoch, dass eine konfirmatorische Phase III-Studie dieselben Ergebnisse zeigt. Die schlechten Ergebnisse der Standardtherapie waren in dieser prognostisch ungünstigen Gruppe ebenfalls bekannt und publiziert.

Blinatumomab führt bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer, Philadelphia-Chromosom-negativer ALL zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen mit einer hohen Rate von kompletten molekularen Remissionen, zu einer Steigerung der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

In dieser Studie war die Rate allogener Stammzelltransplantationen in beiden Studienarmen gleich. Dieses Ergebnis ist unerwartet. Allerdings lag auch die Rate von Patienten, die bereits eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten, mit 34% hoch.

Das Erreichen einer kompletten Remission stellt für ALL-Patienten einen ersten, höchst relevanten Endpunkt dar, da mit Beseitigung der messbaren Leukämieinfiltration die Symptomlast sowie das Risiko für Komplikation z. B. Infektionen sinkt und die Patienten aus der Klinik entlassen werden können. Die Vollremission ist die Voraussetzung für die Durchführung einer potentiell kurativen Stammzelltransplantation.

In dieser Studie war die gesamte Rate allogener Stammzelltransplantationen in beiden Studienarmen gleich. Dieses Ergebnis ist unerwartet, wobei allerdings berücksichtigt werden muss, dass sämtliche Transplantationen gewertet wurden und nicht nur jene, die in anhaltender Remission nach der Studienintervention durchgeführt wurden. In der TOWER-Studie lag die Rate von Patienten, die bereits eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten, mit 34% hoch. Allogene Zweittransplantationen sind bei Patienten mit vorangegangener Transplantation seltener.

Blinatumomab ist eine wertvolle Ergänzung der ALL-Therapie in der schwierigen, prognostisch ungünstigen Situation der Refraktärität oder des Frührezidivs. Wegen der hohen Wirkung werden derzeit Studien zum früheren Einsatz in der Therapie der ALL z.B. bei minimaler Resterkrankung und in der Erstlinienbehandlung durchgeführt. Zur mittel- und langfristigen Positionierung von Blinatumomab im Therapiealgorithmus sind indirekte und direkte Vergleiche mit den weiteren innovativen Therapieansätzen wie dem Antikörperkonjugat Inotuzumab Ozogamicin und den Anti-CD19 CAR T-Zellen erforderlich. Wichtig wird v.a. die Definition der Sequenztherapie sein.

6. Literatur

1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, Berlin 2015. www.gekid.de
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, Dombret H, Ribera JM et al.: International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 101:1524-1533, 2016. DOI: [10.3324/haematol.2016.144311](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144311)
4. Maury S, Chevret S, Thomas X et al.: Rituximab in B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 375:1044-1053, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1605085](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605085)
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. 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)
7. 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)

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) und Prof. Dr. Max Topp (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die GMALL



Dr. Nicola Gökbüget
Leiterin der Studienzentrale

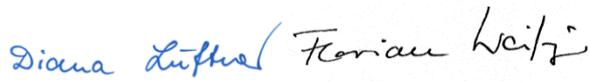
Für die DGHO



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand