

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

6. November 2017

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

Inotuzumab Ozogamicin

veröffentlicht am 16. Oktober 2017
Vorgangsnummer 2017-07-15-D-297
IQWiG Bericht Nr. 549

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa®)
 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

Mit dem Verfahren zu Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa®) für die Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) wird nach Blinatumomab ein zweites neues Arzneimittel in dieser Entität bewertet. Inotuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Konjugat. Es ist zugelassen als Monotherapie für erwachsene Patienten mit CD22 positiver 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 werden Unterschiede zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin bei der Überlebenszeit und bei der Rate schwerer Nebenwirkungen gesehen. Unsere Anmerkungen sind:

- Für diese Nutzenbewertung liegen die Daten einer Phase-III-Studie mit 326 Patienten vor. Der Kontrollarm mit einer Auswahl von drei Therapieregimen entspricht dem Stand des Wissens und wurde auch von den teilnehmenden deutschen Zentren im Rahmen der Zulassungsstudie akzeptiert.
- Inotuzumab Ozogamicin führt gegenüber Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Steigerung der Rate von Patienten ohne minimale Resterkrankung sowie zu einer Verlängerung der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Nebenwirkungsrate ist etwas niedriger als unter Chemotherapie, die Dauer der Hospitalisierung kürzer.
- Von besonderer Bedeutung ist die Erhöhung der Langzeitüberlebensrate durch eine anschließende allogene Stammzelltransplantation (alloHSZT). Im Vergleich zur Standardbehandlung wurde die Rate nachfolgender alloHSZT nach Inotuzumab Ozogamicin auf das 3-4fache gegenüber dem Kontrollarm gesteigert.
- Begrenzend ist das vermehrte Auftreten einer hepatischen sinusoidalen Obstruktion (SOS/VOD) als überlappende Komplikation der alloHSZT nach Inotuzumab Ozogamicin.

Inotuzumab Ozogamicin ist besonders geeignet als Baustein eines Therapiekonzeptes für Patienten mit rezidivierender/refraktärer ALL, bei denen anschließend eine alloHSZT durchgeführt werden kann und die kein erhöhtes Risiko für ein sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) haben.

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) subsummiert.

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 rezidivierter oder refraktärer ALL liegt bei 5-9 Monaten [3]. Allerdings sind die Patientenkollektive sehr heterogen, sowohl in Bezug auf Prognose-bestimmende 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 Durchführung einer allogenen 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 wirksames neues Arzneimittel ist das bispezifische Antikörperprodukt Blinatumomab, von der EMA Ende 2015 zugelassen und in zwei Verfahren nach dem AMNOG bewertet.

Der monoklonale Antikörper Rituximab ist ein Standardelement der Behandlung von Patienten mit CD20 positiver ALL [4]. Ein erweiterter Ansatz ist die Konjugation monoklonaler Antikörper mit Toxinen. In Deutschland wurde Brentuximab Vedotin im Rahmen der AMNOG-Verfahren bei Patienten mit CD30 positiven Lymphomen bewertet. Das Konjugat Inotuzumab Ozogamicin besteht aus einem Anti-CD22 Antikörper und Calicheamicin, einem zytotoxischen Antibiotikum. Die Internalisierung von Calicheamicin führt zu DNS-Doppelstrangbrüchen und zu Apoptose. CD22 wird bei über 90% der Patienten mit ALL der B-Zellreihe exprimiert. Das Antikörperkonjugat Inotuzumab-Calicheamicin wird seit mehr als 10 Jahren für die klinische Anwendung erprobt. Bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem, aggressivem B-Zell-Lymphom zeigte sich in einer Phase-III-Studie eine Anti-Lymphom-Aktivität, aber kein Unterschied in der Überlebenszeit [5].

In einer Phase I/II-Studie von Inotuzumab Ozogamicin bei 90 Patienten mit rezidivierter/refraktärer ALL erreichten 58% eine Remission [6]. Dies war die Basis von INO-VATE ALL. Daten zu Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	RFÜ ³	ÜL ⁴
TOWER [7]	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 7,7 ⁶ 0,71 p = 0,01
Kantarjian [8]	CD22+, Refraktärität oder Rezidiv	Standard-Chemotherapie	Inotuzumab Ozogamicin	326	30,9 vs 73,2 p < 0,0001	1,8 vs 5,0 0,45 p < 0,001	6,7 vs 7,7 ⁶ 0,77 p = 0,04

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; ;

Im Juni 2017 erhielt Inotuzumab Ozogamicin die Zulassung durch die EMA, im August 2017 auch durch die FDA.

4. Dossier und Bewertung von Inotuzumab Ozogamicin

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 dem Konsolidationszyklus 1 des GMALL Protokoll verwendet [3].

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind vor allem die Daten der offenen, multizentrischen Phase-III-Studie INO-VATE ALL. Diese Studie wurde unter deutscher Beteiligung durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser Studie war das Gesamtüberleben. Als Vergleichstherapie war eins von drei Therapieregimen zugelassen:

- FLAG (Fludarabin, Cytarabin, G-CSF)
- Cytarabin plus Mitoxantron
- Hochdosis-Cytarabin

Die Möglichkeit der Wahl einer Vergleichstherapie reflektiert das Fehlen eines international akzeptierten Therapiestandards, basierend auf randomisierten Studien mit Nachweis eines signifikanten Überlebensvorteils. In der Zulassungsstudie war die Wahl eines dieser Therapieregime auch für die teilnehmenden, deutschen Zentren und ihre jeweiligen lokalen Ethikkommissionen akzeptabel.

Das mediane Alter der Patienten lag bei 47 Jahren. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

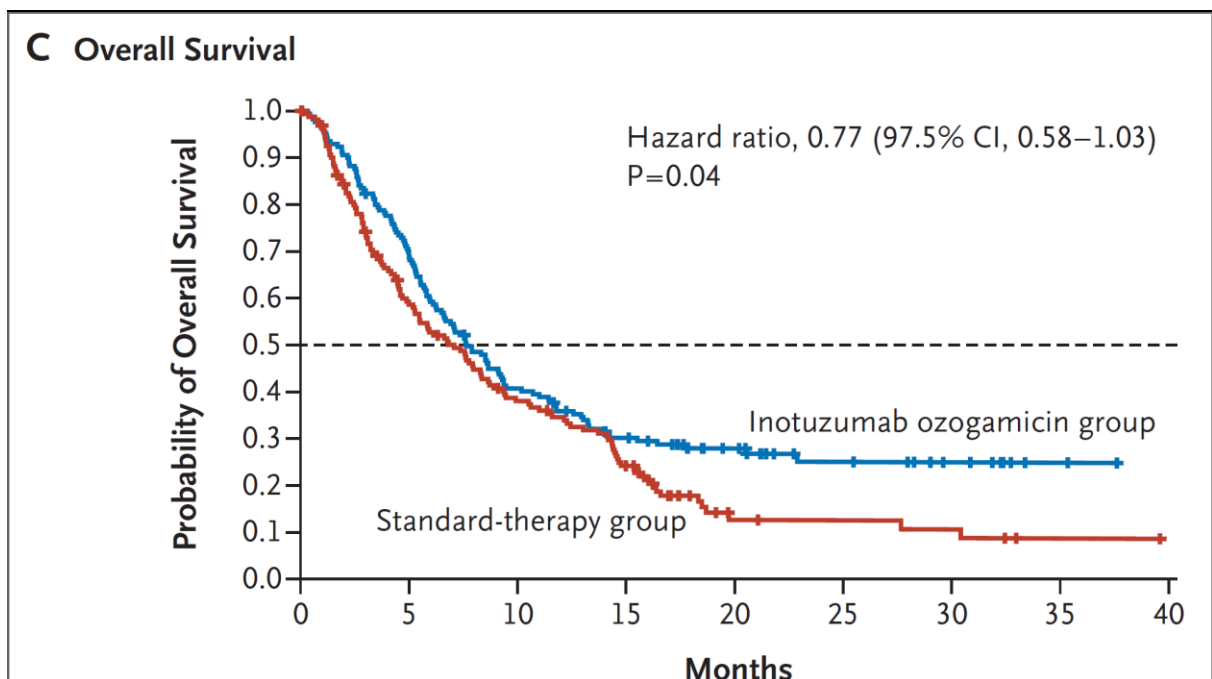
4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Erkrankungssituation und war primärer Endpunkt der INO-VATE ALL-Studie. Die mediane Überlebenszeit in der Studie betrug 7,7 Monate gegenüber 6,7 Monaten in der Vergleichstherapie. Im Bericht des G-BA wird für die Vergleichsgruppe eine etwas niedrigere mediane Überlebenszeit von 6,2 Monaten berechnet.

Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist bei ALL-Patienten die Überlebensrate, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie [8]



Die 2-Jahres-Überlebensrate lag unter Inotuzumab Ozogamicin bei 23 versus 10% im Kontrollarm. Der Unterschied der Überlebensrate ist wesentlich auf die höhere Rate allogener Stammzelltransplantationen im Anschluss an die Rezidivtherapie zurückzuführen. Der Anteil lag bei 43 versus 11%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsdauer / progressionsfreies Überleben

Die mediane Remissionsdauer der Patienten in kompletter Remission (CR) lag bei 4,6 Monaten unter Inotuzumab Ozogamicin gegenüber 3,1 Monaten im Kontrollarm (Hazard Ratio 0,55; p=0,03). Besonders deutlich war der Unterschied beim progressionsfreien Überleben mit 5,0 versus 1,8 Monaten (Hazard Ratio 0,45; p<0,001).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Unterschiede zwischen Inotuzumab Ozogamicin und der Vergleichschemotherapie war besonders deutlich in den Remissionsraten mit 80,7 versus 29,4%. Auch die Rate von Patienten mit minimaler Resterkrankung war unter Inotuzumab Ozogamicin deutlich niedriger mit 78,4 versus 28,1%.

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

Die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der INO-VATE ALL mittels des generischen, onkologischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei zeigten sich bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf keiner Symptomskala statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Ein ALL-spezifisches Instrument wurde nicht eingesetzt.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 ist im Inotuzumab Ozogamicin- mit 90,9% etwas niedriger als im Kontroll-Arm mit 96,5%. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4, die im Inotuzumab Ozogamicin-Arm häufiger auftraten, waren Venocclusive Disease (11%) und Pneumonie (4%). Schwere Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4, die seltener als unter Chemotherapie auftraten, waren Thrombozytopenie, febrile Neutropenie, Sepsis und Panzytopenie. Die Rate Therapie-assoziiertes Todesfälle lag im Inotuzumab Ozogamicin-Arm mit 15,6% etwas höher als im Chemotherapie-Arm mit 11,2%.

Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Bewertung insbesondere der hämatologischen Toxizität schwierig ist. Patienten mit refraktärer oder rezidivierender ALL haben krankheitsbedingt häufig schon vor Therapie eine relevante Zytopenie, d.h. eine Therapie kann diese nicht im Sinne höhergradiger AEs verändern. Dies erklärt auch, warum für Patienten im Kontroll-Arm der Zulassungsstudie nicht für 100% (wie eigentlich zu erwarten) schwere Zytopenien berichtet wurden. Leider fehlt hier eine detaillierte Analyse zur Neutropeniedauer in den jeweiligen Studienarmen.

Die VOD wird auch als sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) bezeichnet. Diese Komplikation ist eine Nebenwirkung von den Toxinen. Sie wurde auch unter der Therapie mit dem Anti-CD33-Antikörperkonjugat Gentuzumab Ozogamicin bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie beobachtet [1]. Gehäuft tritt das sinusoidale Obstruktionssyndrom im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation (allo HSZT) nach Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin auf. Die Gesamtrate lag bei 22,8%. Risikofaktoren sind höheres Alter, erhöhte Bilirubin-Werte direkt vor alloHSZT, eine Konditionierungstherapie vor alloHSZT unter Verwendung von zwei Alkylanzien, hepatische Vorerkrankungen, vermehrte Vortherapien und eine vorangegangene alloHSZT [9].

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA setzt sich sorgfältig mit den Details des Kontrollarms und seiner Eignung zur Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext auseinander. Der Bericht untersucht die Vergleichbarkeit der beiden Studienarme und analysiert u. a. die nicht-behandelten Patienten. Diese Gruppe ist klein, so dass sich im Bericht diese vorsichtige, methodisch bemerkenswerte Formulierung findet (Seite 66): „Die Patienten ohne erhaltene Behandlung scheinen häufiger weiblich ... zu sein.“

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit Inotuzumab Ozogamicin steht nach Gentuzumab Ozogamicin für die AML, Trastuzumab Emtansin für das Mammakarzinom und Brentuximab Vedotin eine weitere Substanz aus der Gruppe der Immunkonjugate mit Toxinen für die onkologische Therapie zur Verfügung.

Inotuzumab Ozogamicin ist hoch wirksam. Die Remissionsrate liegt dreifach höher als unter Chemotherapie, auch die minimale Resterkrankung wird wirksam supprimiert. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist etwas niedriger als unter Chemotherapie. Ebenfalls war die Dauer der Hospitalisierung kürzer. Die Therapie kann bei den meisten Patienten ambulant erfolgen.

Allerdings ist der Effekt von Inotuzumab Ozogamicin nicht sehr nachhaltig. Die Remissionsdauer ist zwar deutlich länger als unter Chemotherapie, liegt aber im Median nur bei 4,6 Monaten. Nachhaltigkeit wird durch eine anschließende Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation erzielt. Dies war ein Endpunkt der Zulassungsstudie. Die alloHZST-Rate lag unter Inotuzumab Ozogamicin um das Vierfache höher als im Kontrollarm.

Beschränkung bei der alloHSZT ist die überlappende Komplikation der hepatischen sinusoidalen Obstruktion (SOS/VOD). Hier wurde inzwischen ein differenziertes Programm zur Reduktion dieser Toxizität erarbeitet. Es besteht aus Erkennung der Risikofaktoren, engmaschigem Monitoring und frühzeitiger Therapie.

Inotuzumab Ozogamicin ist eine wertvolle Erweiterung der Therapieoptionen bei der ALL. Es ist besonders geeignet für Patienten, bei denen anschließend eine alloHSZT durchgeführt werden kann und die kein erhöhtes Risiko für ein sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) haben.

Zur mittel- und langfristigen Positionierung von Inotuzumab Ozogamicin im Therapiealgorithmus sind indirekte und direkte Vergleiche mit den weiteren innovativen Therapieansätzen wie dem bispezifischen Antikörper Blinatumomab und den Anti-CD19 CAR T-Zellen erforderlich.

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. Dang NH, Ogura M, Castaigne et al.: Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab versus chemotherapy plus rituximab for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2017 Jul 5 (Epub ahead of print). DOI: [10.1111/bjh.14820](https://doi.org/10.1111/bjh.14820)
6. Kantarjian HM, Thomas D, Jorgensen J et al.: Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 119:2827-2836, 2013. DOI: [10.1002/cncr.28136](https://doi.org/10.1002/cncr.28136)
7. Kantarjian HM, 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)
8. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al.: Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 375:740-753, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1509277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509277)
9. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS et al.: Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *Lancet Haematol* 4:e387-e398, 2017. DOI: [10.1016/S2352-3026\(17\)30103-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30103-5)

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. Matthias Stelljes (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik

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

Mit freundlichen Grüßen

Für die GMALL



Dr. Nicola Gökbuget
Leiterin der Studienzentrale

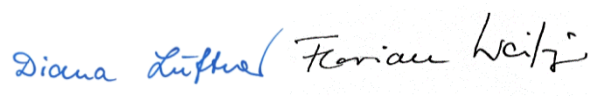
Für die DGHO



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand