



**UNIKLINIK
KÖLN**

Klinik und Poliklinik
für Kinder- und
Jugendmedizin

Pädiatrische Onkologie
und Hämatologie



Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Dötsch



Zertifiziertes
Kinderonkologisches Zentrum

Uniklinik Köln | Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Kerpener Str. 62 - 50924 Köln

Frau
Dr. med. S. Awerkiew
Institut für Virologie
im Hause

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Onkologie und
Hämatologie

Leitung: Prof. Dr. Thorsten Simon
Sekretariat: Michaela Cremer
Telefon: +49 221 478-30867
Telefax: +49 221 478-30868

michaela.cremer@uk-koeln.de

<https://kinderklinik.uk-koeln.de/erkrankungen-therapien/kinderonkologie-und-haematologie/>

Köln, den 2019-06-21/Cr.

Daria Evtushenko, geb. 18.01.11

Sehr geehrte Frau Kollegin Awerkiew,

vielen Dank für Ihre Anfrage die o.g. Patientin betreffend.

Am 15.06.15 wurde ein Neuroblastom Stadium 4 diagnostiziert. Die Patientin erhielt eine Behandlung analog dem deutschen Konzept der Studie NB2004. Im März 2018 wurde ein lokoregionäres Rezidiv der Erkrankung festgestellt, so dass die Patientin insgesamt 12 Zyklen Irinotecan/ Temozolomid erhielt. Dabei handelt es sich um eine international akzeptierte Rezidivtherapie von Hochrisiko-Neuroblastomen. Ergänzend erfolgte eine Bestrahlung des Tumorbereiches mit 36 Gy. Aktuell erhält die Patientin ein metronomisches Konzept sehr analog der hier durchgeführten Studie Metro-NB2012. Vom Grundsatz her kann ich die von den russischen Kollegen gestellte Indikation für eine Immuntherapie mit Dinutuximab beta bestätigen. Es herrscht noch kein eindeutiger Konsens, ob im Rahmen eines Rezidivs eine erneute Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation von Vorteil ist, wobei wir diese immer anstreben.

Augenblicklich haben wir eine ganze Reihe von externen Patienten zur Immuntherapie übernommen bzw. die Übernahme zugesagt, so dass wir aktuell unsere Kapazitäten vollkommen ausgeschöpft haben. Ich bedauere Ihnen mitteilen zu müssen, dass wir die Patientin aktuell nicht übernehmen können. Ich würde vorschlagen, dass die Familie an der Charité in Berlin bei Frau Professor Eggert oder an der Universitätsklinik in Greifswald bei Professor Lode nachfragen, die ebenfalls klinisch und wissenschaftlich aktiv in die Immuntherapie des Neuroblastoms involviert sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen,

Prof. Dr. Thorsten Simon

Kerpener Straße 62
50937 Köln
Telefon +49 221 478-0
Telefax +49 221 478-4095
www.uk-koeln.de

Universitätsklinikum Köln (ÄoR)
Vorstand: Prof. Dr. Edgar Schömig (Vorsitzender und Ärztlicher Direktor)
Damian Gruttner (stellv. Vorsitzender und Kaufmännischer Direktor) • Prof. Dr. Gereon R. Fink (Dekan)
Vera Lux (Pflegedirektorin) • Prof. Dr. Peer Eysel (stellv. Ärztlicher Direktor)
Bank für Sozialwirtschaft Köln • BLZ 370 205 00 • Konto: B15 0000 • IBAN: DE04 3702 0500 0008 1500 00 • BIC: BFSWDE33XXX
Steuernummer: 223/5911/1092 • Ust-IdNr.: DE 215 420 431 • K. 260 530 283

Patientin Evtushenko Daria Sergeevna

Geburtsdatum: 18.01.2011

Adresse: 347640, Rostov Gebiet, Salsky Areal, Stadt Salsk, Krainyk Str, h 26.

Blut Gruppe: B (III)Rh+

Klinische Hauptdiagnose:

niedrigdeffiniertes Neuroblastom retroperitoneal,

4 Stadium (Metastasierung: Mediastinum, supraclavicular).

Hochrisikogruppe (N-MYC negativ, Deletion 1p negativ, Deletion 11q23 negativ).

Biopsie vom Tumor am 15.06.15.

Therapieprotokoll NB-2004 : 6 Zyklen Polychemotherapie

Operation am 21.09.15 (mediane Laparotomie, Tumorsympatektomie);

Hochdosis Chemotherapie mit auto-TGSK vom 04.12.15;

9 Zyklen differenzierender Therapie mit 13-cys-retin-Säure).

Partialer Ansprechen (November 2016).

Patientin hat ein bestätigter Rezidiv des Neuroblastoms im März 2018 – mit 2 Raumforderungen: 1 presacral rechts auf der Bereich L4-S1; 2 - paravertebral Th 9-Th 12.

Mediane relaparotomie, Resektion des Tumors retroperitoneal mit Arteriolyse, Venolyse von Iliakalen Gefäßen rechts am 10.04.18.

Antirezidive Therapie nach Chema Temozolomid+Irinotecan 12 Zyklen ab 20.4.2018.

Antirezidive Bestrahlung des Retroperitoneums GSD 36 Grey.

Aktuell z.N. CCV Therapie CCV Therapie mit Vinblastin 3 mg/m² i/v am 1 und 15 Tag; Zyklophosphamid 25 mg/m² p.o. Tage 1-28, Celecoxib 400 mg/m², p.o. 2 mal Tage 1-28.

Die Therapie wurde in Rostow am Don bis Mai 2019 durchgeführt.

ICD-10: C48.8

Patientin wurde im Nationalen Medizinischen Zentrum für Kinder Hämatoonkologie Rogazhev in Moskau, Russland behandelt:

Chirurgische Station 10.04.18 bis 17.04.18.

Weitere Stationäre Aufenthalte vom 30.03.18 bis 10.04.18; vom 18.04.18 bis 29.03.2019.

Anamnese:

Seit Mitte Mai 2015 Bauchschmerzen, Sono Abdomen - Tumor. Stationäre Aufnahme im

Kinder Onkologie am 21.05.15 Rostow am Don.

Sono Abdomen vom 19.05.15 – im Hypogastrium paravasal Visualisierung mehrfacher Lymphknoten 1,0-3,0-3,5 cm. LK iliakal und im Beckenbereich 1,0-2,0 cm. Im Mesohypogastrium eine tumoröse Raumforderung 9,3 x 5,6 cm inhomogener Form, aktive Vaskularisierung. Hydronephrosis rechts (Nierenkelch auf 3,0 cm erweitert).

25.05.15 – Biopsie LK supraclavicular links.

Histologie – LK Metastase eines niedrigdeffizienten Neuroblastom (LK MTS supraclavikular).

Zytologie – LK Metastase eines niedrigdeffizienten Neuroblastom.

CT Abdomen vom 20.05.15 – Hydronephrose rechts, Kelch auf 4 cm, retroperitoneale LK – alle Gruppen in einem Konglomerat von 14,2 cm x 8 cm, supraclaviculare LK etwa 3,0 cm.

LDH im Blut vom 22.05.15 - 1729,7 E/l.

Epikrise 2015: Patientin wurde am 28.05.15 in die weitere Therapie zu Hause entlassen.

Wurde vom Chirurgen in der hausärztlichen Umgebung beobachtet.

Selbständige Einweisung in Moskau ins Rogazhevs Nationales Zentrum für Kinderhämatoonkologie .

10.06.15 stationäre Aufnahme, Station für klinische Onkologie für Diagnostik und Therapie.

Myelogramm vom 4-Punkten am 11.06.15: keine Tumorzellen gefunden.

15.06.15 Operation: Minilaparotomie, Biopsie der Tumors.

Histologie № F1078/15 vom 17.06.2015: im eingesandten Material Fragmente eines Soliden Tumors mit Kapselfibrose. Neoplastisches Gewebe besteht aus Feldern und Nesten mit niedrig deffizienten Neuroblasten, mit dünnen fibrösen Septen. Zwischen den Zellen ein dünnes Netz von Neuropil. Hohe myotische und apoptotische Aktivität.

Immunhistochemie: Tumorzellen sind positiv auf Antikörper Synaptophysin, ChromograninA, Vimentin (fokal), negative Reaktion auf ALK, NGFR. Proliferative Aktivität auf Expression von Ki67 50%.

Diagnose: Niedrigdeffizientes Neuroblastom mit hoher myotischer Aktivität.

Referenz von der LK MTS :

Histologie № F1067/15 vom 17.06.2015: im eingesandten Material Tumor Fragmente mit lymphoidem Gewebe. Hohe mechanische Deformierung des Material, schwierige Einschätzung. Immunhistochemie positiv auf ChromograninA, Synaptophysin, MyoD1, Myogenin, INI-1, Vimentin, PCK AE1/AE3, PAX5, TdT, CD3, Fli-1, CD99, CD56, NSE, PGP 9.5. Positive Reaktionen auf Synaptophysin, ChromograninA, CD56, NSE, PGP 9.5, INI-1. Andere Reaktionen negativ. Proliferative Aktivität mit Expression Ki67 30-40%.

Diagnose: Neuroblastom ohne Variante, da das Material schwer beschädigt wurde.

Zytogenetik vom 16.06.2015 FISH Amplifikation aus dem Knochenmark Ausstrich, Genamplifikation N-MYC nicht nachgewiesen, keine Deletion 1p und keine Deletion 11q23.

Molekulargenetik 15.06.15: Genamplifikation N-MYC nicht nachgewiesen.

11.06.15 Anlage einer Punktionsnephrostoma : Tumor im kleinen Becken und ausgeprägte Deformation des Harnleiters mit sekundärer nephrotischer Transformation der Niere rechts (CT Abdomen).

Auf Grund der durchgeführten Diagnostik wurde eine Diagnose Niedrigdifferenziertes Neuroblastom im Retroperitoneum, 4 Stadium (Metastasierung bis zum oberen Mediastinum), N-MYC negativ, Deletion 1p negativ, Deletion 11q23 negativ. Hochrisiko Gruppe

17.06.2015r. wurde die Therapie nach Protokoll NB 2004 für Hochrisikogruppe begonnen.

C 17.06.2015 Beginn des Blocks N5(1) Zisplatin wurde gegen Karboplatin ausgetauscht (wegen hydroneprotischer Transformation der rechten Niere, Nephrostome rechts).

NSE 168,5 ng/ml

Ab dem 08.07.15 wurde Block N6(2) Austausch Ifosphomid gegen Zyklophosphan (wegen Hydronephrose und Nephrostome rechts).

NSE 33,15 ng/ml

29.07.15 Block N5(3) Zisplatin wurde gegen Karboplatin ausgetauscht (wegen hydroneprotischer Transformation der rechten Niere, Nephrostome rechts).

NSE 27,07 ng/ml

Eine Apherese konnte nicht durchgeführt werden, wegen mangelnder CD34+ nach der Chemotherapie.

21.08.15 Block N6(4) Austausch Ifosphomid gegen Zyklophosphan (wegen Hydronephrose und Nephrostome rechts).

NSE 18,3 ng/ml

21.09.2015 Operation – mediane Laparotomie, Tumorsympathektomie.

Histologie № 1370/15: Sekundäre Ganglioneuroblastom, Patomorphose 2 Grades.

Ab dem 01.10.15 Block N5(5) Zisplatin wurde gegen Karboplatin ausgetauscht (wegen hydroneprotischer Transformation der rechten Niere, Nephrostome rechts).

NSE 27,07 ng/ml

24.10.15 Prozedur Apherese CD34-клеток (Zahl $86,0 \times 10^6$; $5,67 \times 10^6/\text{kg}$).

Ab dem 28.10.15 Block N6 (6) Austausch Ifosphomid gegen Zyklophosphan (wegen Hydronephrose und Nephrostome rechts).

Kontrol Staging (CT Abdomen und Thorax; Szyntigraphie MIBG, Myelogramm; MPT Kopf) kein Zeichen der Vitalität des Tumors. Sehr gute partielle Remission. Keine Indikation zur Therapie mit MIBG.

Vom 28.11.15 bis zum 03.12.15 Konditionierung – mit Treosulphan, Melphalan.

04.12.15 Myeloinfusion, ohne Komplikationen.

05.01.16 bis 20.11.2016 9 Blöcke Differentialtherapie mit 13-cys-retin-Säure.

Therapie Staging – sehr gutes partielles Ansprechen.

Im März 2018 CT Abdomen Staging in Rostow am Don, Anzeichen von weiterem Tumor Wachstum auf der Ebene Th 9 – Th 12.

Wiederaufnahme in Moskau im Rogazhev Nationalen Zentrum für Kinderhämatoonkologie.

CT Thorax – keine Lungeninfiltrate.

MRT Abdomen vom 14.03.2018 zwei Weichteilraumforderungen auf der Ebene –Th9-Th11 und L4-S1. Strukturveränderung von L4-L5 – neoplastische Veränderungen und ischämie in den Wirbelkörpern.

NSE vom 07.03.2018 – 41,0 ng/ml

MRT Kopf 12.03.18: keine Neoplastische Veränderungen im Kopf.

30.03.18 stationäre Aufnahme in Moskau.

Weitere differenzierte Diagnostik:

- CT Thorax, Abdomen und Becken mit KM vom 06.04.18: Keine infiltrative Veränderungen. Am 05.03.2018 Größenprogredienz retrokrural Weichteilraumforderung von Th9 - Th12 von 54 x 44 x 58 mm ($V=71,6\text{cm}^3$) bis 57 x 57 x 72mm ($V=121,6\text{cm}^3$) [etwa 70%]. Struktur inhomogen mit Calcinen, Kontrastmitteleinreicherung und hypodensität. Beteiligung und Deformation von Aorta. Zweite Weichteilraumforderung, präsakral rechts L4-S1 (unter der Muskel) ohne dynamischer Veränderung 46 x 20 x 53 mm ($V=25,3\text{cm}^3$). Es besteht weiterhin eine Kette von hypokalzinierten Knoten (von Th10 bis S1) paraaortale und paracavale Lymphknoten bis zu 40 x 20 mm. Auf der Ebene Th9-11 и L4-S1 Konglomerate von Lymphknoten die sich zusammenbilden mit den Knoten. Knochenumbau L4-L5 ohne Dynamik vom 05.03.2018r.
- Myelogramm von 4 Punkten 04.04.18: kein Anzeichen für eine Neoplasie.
- Histologie von Trepanobiopaten KM vom 04.04.18: kein Anzeichen für Neoplasie.
- Szintigraphie MIBG vom 22.03.18: Aufnahme MIBG mit heterogenem Komponent retroperitoneal (prevertebral, Ebene L2). Zusätzlich, zwei RF paravertebral rechts auf der Ebene Th9-Th11 и L4-S1, ohne Anreicherung von MIBG. In den Wirbelkörpern L4-L5 keine MIBG Anreicherung.

Auf Grund der durchgeführten Diagnostik besteht ein Rezidiv eines Neuroblastom und eine OP Indikation:

Am 10.04.18 wurde eine mediane Relaparotomie, Tumorresektion retroperitoneal in Moskau mit Arteriolyse und Venolyse der rechten iliacaalen Gefäße durchgeführt.

OP Protokoll vom 10.4.18: mediane Relaparotomie in Rückenlage. Revision: unter der rechten iliacaal-sacralen Muskel befindet sich ein palpabler Tumor, harter Konsistenz, nicht verschiebbar. Mobilisation der linken Colonekupel, sowie Colon ascendens. Unter der rechten iliacaalen Gefäßen Visualisierung eines Tumors, ohne scharfen Rand wegen massiver Verwachsungen im Retroperitoneum. Rechter Harnleiter durchdringt den Tumor, sowie die iliacaale Gefäße rechts. Scharfe Preparation des rechten Harnleiters mit bipolarer Koagulation. Tumordissektion über die rechte iliacaale Gefäße, Präzisionspreparation der rechten iliacaalen Arteria externa und interna ohne Komplikation. Danach Mobilisation der rechten vena iliaca communis, distal – vena iliaca externa und interna, auch ohne Komplikation. Der Tumorknoten wurde von den Wirbelkörpern separiert, dabei stellt sich ein Bild aus mehreren Strängen dar, die aus dem Tumor ausgehen und die Räume zwischen den Wirbeln durchwachsen. Es folgte eine Gewebekoagulation. Preparation des Tumors von der Muskeln im iliacaalen Bereich, sowie von den Wirbelkörpern und deren Processus. Resektion des Tumors aus den anderen Geweben. Hämostase und Trockenheit. Exposition der sterilen Tuchs mit Blutstillung für 3 Minuten. Einlage einer Drainage in den Bauchraum, Fixation. Anschließende Revision – kein Anzeichen für die Blutung.

Wunde wurde schichtweise genäht. Aseptischer Pflaster. Mann konnte 90% des Tumors entfernen. Intraoperativer Blutverlust bis 50 ml.

Histologie F499/18: Niedrigdifferenzierten Neuroblastom.

Zytogenetik des Tumors: Methode FISH Amplifikation des N-MYC negativ, Deletion 1p negativ, Deletion 11q23 negativ. 45% der Kerne sind triploid zum Gen NMYC, Region 2q11, Region 1p/q.

Therapie

Ab dem 20.04.18 Block nach Chema: TMZ-IRI (1):

Temozolamid (150 mg/m²/24h, Tage 1-5 p.o.) SD=600 mg;

Irinotecan (50 mg/m²/24h, Tage 1-5 i/v) SD=200 mg.

27.04.18 in die v. jugularis interna dextra Implantation eines Baby Port 4,5 Fr Katheters.

Ab dem 11.05.18 bis zum 15.05.18 Block nach TMZ-IRI (2).

Durchgeführte Diagnostik:

- CT Thorax, Abdomen, Becken mit KM vom 24.05.18: vergleich mit CT vom 05.03.18r. (im Heimatort) und vom 06.04.18r. in der Lungenparenchym verdichtungen im Bereich в S8 (Im105) и S4 (Im111) rechts, subplaural S1+2 (Im75) links sind im Vergleich zur aktuellen Untersuchung scharf begrenzt mit runden Konturen bis zu 3 mm. Auch rechts im S2 (Im48), S3 (Im51) am Gefäß, S8 (Im93, 119), links interlobulär pleural (Im74, 105), S4 paramediastinal (Im105) Komponente von der Lungenverdichtung bis 1-3mm – die eine Verlaufskontrolle brauchen.

Abdomen CT vom 06.04.18 Größenregredienz des Tumors im Bereich der Wirbelsäule Th9-12 von 57x57x72 zu 41x32x70mm (Volumenminderung von 121,6 bis 48 ml - auf 60%). Konstante Aortabeteiligung mit rechtsverschiebung. Die zweite weichteilraumforderung, präsaclal rechts im Bereich der L4-S1 (unter der m. iliaca) hat sich verkleinert von 46 x 20 x 53 bis 20 x 11 x 35 mm (Volumenminderung von 25,3 bis 4ml - auf 84%). Es besteht nach wie vor eine Kette von nichtcalcifizierten Lymphknoten (von Th10 bis S1) paraaortal und paracaval mit der Größe bis 30 x 15mm (früher 40x20mm). Auf der Ebene von Th9-11 и L4-S1 KOnglmerate der Lymphknoten. Konstanter Knochenumbau der Wirbelkörper L4-L5 ohne Dynamik.

- Densimetrie LWS vom 25.05.18: Minderung der Knochendichte.

Konsilium in Moskau mit Chirurgen, Onkologen, Strahlentherapeuten, Radiologen: Patientin hat ein bestätigter Rezidiv des Neuroblastoms (März 2018 r.) – mit 2 Raumforderungen: 1 presacral rechts auf der Bereich L4-S1; 2 - paravertebral Th 9-Th 12.

Am 10.05.18 wurde chirurgische Resktion im Bereich L4-S1 durchgeführt. Die zweite Raumforderung wurde nict reseziert, wegen zu hohen Risiken (langfristige Liquorrehe), was die spezifische Therapie verzögern kann. Wir empfehlen 2 Blöcke Chemotherapie und anschließend CT. Wenige Bereiche mit Lungenparenchymverdichtung sollten weiterhin dynamisch beobachtet werden.

Durchgefphrte Therapie:Spezifische Therapie:

vom 18.04.18 bis 29.3.2019 Bock mit TMZ-IRI (12 Zyklen):

Temozolamid (150 mg/m²/24h, Tage 1-5 p.o.) SD=600 mg;

Irinotecan (50 mg/m²/24h, Tage 1-5 i/v) SD=200 mg.

Strahlentherapie mit Gesamtdosis 36 Grey retroperitoneal.

Supportive Therapie:

Biseptol, Zinnat, Zofran, Clexane.

Kontrolldiagnostik nach der antirezidiv Therapie

MRT LWS vom 27.3.19 : keine negative Dynamik paravertebral L4-S1 und im L4,L5.

Szyntigraphie mit 123I-MIBG vom 22.3.19 keine pathologische Raumforderungen.

CT Thorax vom 20.3.19 kleine scharfe Raumforderungen in der Parenchym bis 3 mm ohne Verschlechterung.

Klinische Empfehlung Prof Kazhanov und Tumorboard in Moskau

Keine Anzeichen für Tumorprogression nach der antirezidiven Therapie.

Empfehlungen

- 1.) MRT der LWA alle 3 Monate
- 2.) MIBG Szintigraphie alle 6 Monate.
- 3.) CT Thorax alle 3 Monate
- 4.) MRT Kopf alle 6 Monate
- 5.) EKG und Echo alle 6 Monate
- 6.) Sono Schilddrüse und Hormonstatus 1 im Jahr
- 7.) Im Heimatkrankenhaus soll die Durchführung der CCV/CCVE Therapie durchgeführt werden.
- 8.) CCV Therapie mit Vinblastin 3 mg/m^2 i/v am 1 und 15 Tag; Zyklophosphamid 25 mg/m^2 p.o. Tage 1-28, Celecoxib 400 mg/m^2 , p.o. 2 mal Tage 1-28. Die Therapie wurde in Rostow am Don bis Mai 2019 durchgeführt.
- 9.) CCVE Chema Vinblastin 3 mg/m^2 i/v am 1 und 15 Tag, Zyklophosphamid 25 mg/m^2 , Tage 1 bis 21, Etoposid 25 mg/m^2 Tage 1 bis 21, Celecoxib 400 mg/m^2 ,
- 10.) Interval zwischen den Blöcken soll 28 Tage betrachten.
- 11.) BB Kontrolle alle 4 Wochen und Tumormarker NSE alle 56 Tage vor der CCV.

NUB Antrag 2017/2018

Anti-GD2-Antikörper ch14.18/CHO

Haben Sie externe Hilfestellungen in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben.

Dieser Antrag wurde durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. mit Unterstützung des pharmazeutischen Herstellers EUSA Pharma GmbH vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung)

Dinutuximab beta (ch14.18/CHO)

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Dinutuximab Beta EUSA[®] (Handelsname)

1.3 Beschreibung der neuen Methode

Wirkweise

Dinutuximab beta (ch14.18/CHO) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, produziert in Chinese Hamster Ovary (CHO) Zellen, der spezifisch das Disialogangliosid-Antigen GD2 erkennt – ein Oberflächenmolekül, welches in hoher Dichte auf Tumorzellen neuroektodermalen Ursprungs exprimiert wird. Insbesondere häufig und dicht wird GD2 uniform auf Neuroblastomzellen gefunden, aber auch andere Tumoren wie Sarkome, Glioblastom, Melanom und kleinzelliges Lungenkarzinom sind häufig GD2 positiv. Auf normalem Gewebe ist GD2 nur geringfügig nachzuweisen, es wird allerdings auf peripheren Nervenzellen exprimiert. Die relativ hohe tumorspezifische Expression macht GD2 zu einem geeigneten Target für die Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern. Der Wirkmechanismus des anti-GD2 Antikörpers basiert auf der Tumorzelllyse durch körpereigene immunologische Abwehrmechanismen wie antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und komplementvermittelte zelluläre Zytotoxizität (CDC) bzw. dem Zusammenspiel beider Mechanismen.

Evidenzlage

Seit 2010 wird die adjuvante Therapie von Hochrisikoneuroblastom-Patienten basierend auf GD2-spezifischer Immuntherapie nach erfolgreicher Ersttherapie (Induktions- und Konsolidierungstherapie) sowohl von pädiatrischen Onkologen als auch von Patienten bzw. deren rechtlichen Vertretern (Eltern) und Patientenvereinigungen als „der neue Standard“ in der Erhaltungstherapie angesehen (1). In Europa initiierte das SIOPEN Konsortium eine multinationale, randomisierte Phase III Studie mit 370 Hochrisikoneuroblastom-Patienten, um den in Europa entwickelten anti-GD2-Antikörper (ch14.18/CHO bzw. Dinutuximab beta) zu testen. Die Studie vergleicht die Wirkung von Dinutuximab beta mit und ohne IL-2 während der Erhaltungsphase. Eine Monotherapie mit Dinutuximab beta erwies sich als ebenso effizient wie die Kombinationstherapie mit IL-2 in Bezug auf das ereignisfreie Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS). Die Wirkung von Dinutuximab beta könnte sowohl bei Patienten mit kompletter als auch mit partieller Remission nach der Konsolidierungsphase nachgewiesen werden (Tabelle 1). Das 2-Jahres EFS der Patienten mit kompletter Remission

Antrag – Dinutuximab beta (ch14.18/CHO)

1/8

Arbeitsgruppe DRG der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V., www.gpoh.de

Seite 1 von 8



NUB Antrag 2017/2018

Anti-GD2-Antikörper ch14.18/CHO

nach Konsolidierung war mit 69% vergleichbar mit den bereits publizierten Daten der amerikanischen COG-Studie mit einem 2-Jahres EFS von 66% (1), wobei allerdings der anti GD2-Antikörper in Kombination mit den Zytokinen IL-2 und GM-CSF eingesetzt wurde. Insbesondere IL-2 weist aber ein hohes toxisches Potential auf. Die Antikörpertherapie ohne Zytokine zeichnet sich daher besonders durch ein deutlich verbessertes Risikoprofil im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Zytokinen aus. Besonders hämatologische Toxizitäten, ein Zytokin-vermitteltes Kapillarleck Syndrom, aber auch neuropathische Schmerzen waren mit Dinutuximab beta-Monotherapie signifikant seltener. Aufgrund der molekularen Charakteristika von Dinutuximab beta, wie dem spezifischen Glykosylierungsmuster [komplettes Fehlen der alpha-gal Determinante, die für die Induktion allergischer Reaktionen bekannt ist (3)], profitieren die Patienten von einer niedrigen Inzidenz von infusionsbedingten allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen. Dinutuximab beta (produziert in CHO Zellen) zeigte ferner in vitro eine gesteigerte ADCC (Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität) verglichen mit anderen ch14.18 Varianten, die in murinen SP2/0 Zellen hergestellt wurden.

Tabelle 1: Raten des EFS und OS bei Dinutuximab Beta behandelten Hochrisiko Patienten mit und ohne IL-2 nach 1, 2 und 3 Jahren Follow-Up (6, 7)

Wirksamkeit	EFS			OS		
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Alle Patienten (n= 370)						
Ohne IL-2 (180)	72%	63%	55%	72%	66%	61%
Mit IL-2 (190)	86%	76%	64%	88%	75%	69%
Patienten mit kompletter Remission nach Konsolidierung (n= 211)						
Ohne IL-2 (104)	77%	67%	62%	89%	78%	71%
Mit IL-2 (107)	73%	70%	66%	89%	78%	72%
Patienten mit partiellen Remission nach Konsolidierung (n= 149)						
Ohne IL-2 (73)	67%	58%	46%	83%	73%	54%
Mit IL-2 (76)	72%	62%	54%	86%	71%	63%

Rezidivierende oder refraktäre Neuroblastom-Patienten sind durch eine extrem schlechte Prognose charakterisiert. Das Gesamtüberleben nach 4 Jahren für dieses Patientenkollektiv beträgt nicht mehr als 14% (4). In zwei Studien mit Dinutuximab beta zur Behandlung rezidivierender oder refraktärer Patienten zeigten sich objektive Ansprechraten im Bereich von 30-50% (Studie APN311-303 sowie APN311-202). In einer weiteren Studie für rezidivierte Patienten, die die Machbarkeit von haploidenter Stammzelltransplantation gefolgt von GD2-spezifischer Immuntherapie mit Dinutuximab beta zeigen sollte (APN311-201), lagen die objektiven Ansprechraten bei 55% (6). Das Gesamtüberleben in diesen Studien war 66% nach 3 Jahren (APN311-303), 54% nach 3 Jahren (APN311-202) bzw. 55% nach 3 Jahren (APN311-201) (6).

Gegenüber historischen Daten von Patienten, die keine Immuntherapie erhielten, führte die Behandlung mit Dinutuximab beta zu einer eindeutigen Verbesserung des OS und EFS im 3-Jahres-Follow-Up (6).



NUB Antrag 2017/2018

Anti-GD2-Antikörper ch14.18/CHO

Dinutuximab beta wird als Infusion über 8 Stunden oder als kontinuierliche Infusion über 10 Tage verabreicht. Die Einführung der Verabreichung von Dinutuximab beta mittels kontinuierlicher Infusion über 10 Tage führt zusätzlich zu einer deutlichen Verminderung von neuropathischen Schmerzen und einer damit verbundenen verminderten Notwendigkeit zur Gabe von i.v. Opioiden verglichen mit der Verabreichung als Kurzinfusion. Außerdem verbessert das kontinuierliche Infusionsschema das pharmakokinetische Profil. Dadurch kann ein kontinuierlicher lytischer Druck (via der körpereigenen Effektorfunktionen ADCC und CDC) gegen die Tumorzellen über die gesamte Behandlungsperiode von 6 Monaten aufgebaut werden (5).

Dosis

Die Behandlung mit Dinutuximab beta Apeiron besteht aus 5 aufeinanderfolgenden Zyklen zu je 35 Tagen. Die Einzeldosis wird anhand der Körperoberfläche bestimmt und sollte insgesamt 100 mg/m² pro Zyklus betragen.

Es sind zwei Arten der Verabreichung möglich:

- eine kontinuierliche Infusion über die ersten 10 Tage eines jeden Zyklus (insgesamt 240 Stunden), mit einer täglichen Dosis von 10 mg/m²
- oder fünf täglich stattfindende Infusionen zu je 20 mg/m², verabreicht über 8 Stunden an den ersten 5 Tagen eines jeden Zyklus.

Empfohlene Dosierung ist 10mg/m²/Tag kontinuierlich i.v. über 10 Tage. Die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus beträgt 100mg/m² Körperoberfläche. Die Therapie besteht aus 5 Zyklen mit einer Zykluslänge von 35 Tagen.

Literatur

- (1) Yu AL, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 2010. 363: 1324-1334.
- (2) Ladenstein R., et al. Toxicity and outcome of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in front-line, high-risk patients with neuroblastoma: Final results of the phase III immunotherapy randomisation (HR-NBL1/SIOPEN trial). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 10500).
- (3) Chung CH, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. N Engl J Med 2008. 358: 1109-1117.
- (4) London W., et al. Historical gold standard for time-to-progression (TTP) and progression-free survival (PFS) from relapsed/refractory neuroblastoma modern era (2002-2014) patients. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 10034).
- (5) Siebert N., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. MABS 2016. 8: 604-616.
- (6) Dinutuximab beta. EMA Public Assessment Report. 15.05.2017 URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003918/WC500227726.pdf. Letzter Zugriff 31.07.2017

Antrag – Dinutuximab beta (ch14.18/CHO)

Arbeitsgruppe DRG der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V., www.gpoh.de

Seite 3 von 8

3/8

Unknown

Feldfunktion geändert



NUB Antrag 2017/2018

Anti-GD2-Antikörper ch14.18/CHO

(7) Dinutuximab beta. Product Information German. 15.05.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003918/WC500227724.pdf. Letzter Zugriff 31.07.2017

1.4 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

Ein spezifischer OPS-Code für Dinutuximab beta existiert nicht. Therapien mit monoklonalen Antikörpern werden nach OPS-Version 2017 unter der OPS-Gruppe 8-54 kodiert.

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Laut Fachinformation wird Dinutuximab beta angewendet für die Behandlung von einem Hochrisiko-Neuroblastom bei Patienten im Alter von 12 Monaten und älter, die zuvor eine Induktions-Chemotherapie erhalten und zumindest eine partielle Remission erreicht haben, gefolgt von myeloablativer Therapie und Stammzelltransplantation. Außerdem wird es angewendet für Patienten mit rezidierten oder refraktären Neuroblastomen mit oder ohne Residualerkrankung in der Anamnese. Vor der Behandlung eines rezidierten Neuroblastoms sind jegliche aktiv progredienten Erkrankungen mithilfe anderer geeigneter Maßnahmen zu stabilisieren.

Bei Patienten mit einer rezidierten/refraktären Erkrankung in der Anamnese sowie bei Patienten, bei denen nach der Erstlinientherapie kein vollständiges Ansprechen erreicht wurde, sollte Dinutuximab beta Apeiron mit Interleukin-2 (IL-2) kombiniert werden.

Die Neuroblastom-Inzidenz beträgt 13,5 neue Fälle pro Jahr pro Million Kinder unter 15 Jahren beziehungsweise etwa 150 neue Fälle pro Jahr in Deutschland (1). Nach der The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) werden Patienten mit einem Neuroblastom in Hochrisiko-, mittlere Risiko- bzw. niedriges und sehr niedriges Risiko-Gruppen klassifiziert (2) Die Risikostratifikation erfolgt anhand prognostischer Faktoren (Stadium, Alter, molekulare Marker). Beim Neuroblastom bezeichnet man als Hochrisikogruppe Patienten mit einem Neuroblastom des Stadiums IV im Alter über 18 Monate bei Diagnose und alle Patienten, die unabhängig von Stadium und Alter eine Amplifikation des Onkogens MYCN aufweisen (3). In Deutschland sind dies etwa 52-54 aller neu diagnostizierten Patienten (=36% aller Fälle) pro Jahr (4). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patientengruppe liegt bei 44%. Leider erleiden mehr als die Hälfte der Patienten mit (Hochrisiko-)Neuroblastom einen Rückfall. Die Überlebenschance für die Rezidiv-Patientengruppe liegt bei nur 10% nach 5 Jahren (5).

Die Behandlung des Neuroblastoms ist risikoadaptiert und multimodal. Die Behandlung von Hochrisiko Patienten besteht aus drei Abschnitten: Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie. Die aktuelle Therapieempfehlung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) spricht für den Einsatz von Anti-GD2 Antikörpern in der Erhaltungstherapie, um die Residualerkrankung (minimal residual disease) zu minimieren (6)



NUB Antrag 2017/2018

Anti-GD2-Antikörper ch14.18/CHO

Die Behandlung des Rezidivs erfolgt nach analogem Prinzip. Von den 52-54 Kindern in Deutschland mit einem Hochrisikoneuroblastom kommen schätzungsweise für eine Antikörpertherapie 34-36 Patienten in der Erstbehandlung und 22-23 Patienten in der Rezidiv oder Refraktäre Therapie in Frage.

Die Substanz Dinutuximab beta ist seit 08.05.2017 in Europa zugelassen. Dinutuximab beta stellt die einzige in Europa zugelassene Anti-GD2-Immuntherapie dar, die auf diese verheerende Krankheit zugeschnitten ist und die unerfüllte Notwendigkeit der Verbesserung der Überlebenschancen dieser anfälligen Patientenpopulation angeht.

Literatur

- (1) Deutsches Kinderkrebsregister (2016): Jahresbericht / Annual Report 2016 (S. 41). URL: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ergebnisse/jahresberichte.html>. letzter Zugriff: 31.07.2017.
- (2) Monclair T et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. J Clin Oncol 2009 Jan 10;27(2):298-303
- (3) National Cancer Institute (2016): Stage Information for Neuroblastoma. URL: http://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#link/_830_toc, letzter Zugriff: 01.09.2016.
- (4) Cohn SL., et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol. 2009;27(2):289-97
- (5) Simon, T., et al. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: Results of German trials. Pediatr Blood Cancer 2011. 56(4): 578-583.
- (6) Simon T., et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. Klinische Pädiatrie. 2017;229(3):147-67.

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Gemäß der aktuellen Therapieempfehlung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) besteht für Hochrisikoneuroblastom-Patienten nach erfolgreicher Induktionstherapie und Konsolidierung mittels Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (Erreichen einer partiellen Remission oder besser) eine Erhaltungskombinationstherapie mit Anti-GD2 Antikörpern mit oder ohne IL-2 (1).

Außerdem wird auch Dinutuximab beta zur Behandlung von Neuroblastom-Rezidivpatienten oder primär refraktären Erkrankungen angewendet, soweit jegliche aktiv progredienten Erkrankungen mithilfe anderer geeigneter Maßnahmen vorher stabilisiert sind. Es gibt derzeit keine weitere zugelassene medikamentöse Behandlung für rezidierte oder ein primär refraktäres Neuroblastom. Diese Patienten werden üblicherweise mit unterschiedlichen experimentellen Therapieansätzen zu behandeln versucht.

Literatur

- (1) Simon T., et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. Klinische Pädiatrie. 2017;229(3):147-67.



NUB Antrag 2017/2018

Anti-GD2-Antikörper ch14.18/CHO

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Die Standardtherapie des Neuroblastoms basiert auf einem multimodalen Konzept aus Chemotherapie, Operation, Bestrahlung und Hochdosischemotherapie. Die anti-GD2-gerichtete Immuntherapie mit oder ohne IL-2 ist seit 2017 von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) empfohlen.

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Die anti-GD2-gerichtete Immuntherapie erfordert in Abhängigkeit von der Verträglichkeit im ersten Zyklus eine stationäre Behandlung von 5 Tagen. Die Verträglichkeit ist günstiger ohne Begleittherapie mit Zytokinen (IL-2, GM-CSF). Häufige unerwünschte Wirkungen sind Fieber, Schmerzen, Ödeme, Juckreiz, arterielle Hypotonie, erhöhter Sauerstoffbedarf. Das Nebenwirkungsprofil verbessert sich von Zyklus zu Zyklus. Im Vergleich zu den mittleren Verweildauern eines „normalen“ Neuroblastom-Chemotherapiezyklus ist jedoch zu erwarten, dass es keine Auswirkung auf die mittlere Verweildauer durch einen stationären Immuntherapiezyklus mit Dinutuximab beta geben wird.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Dezember 2009

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Dinituximab beta ist seit 08.05.2017 in Europa zugelassen.

3.3 Wann wurde die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

Vom Krankenhaus auszufüllen

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

ca. 10

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2016 oder in 2017 mit dieser Methode behandelt?

In 2016:

Vom Krankenhaus auszufüllen

In 2017:

Vom Krankenhaus auszufüllen

3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2018 mit dieser Methode zu behandeln?

Vom Krankenhaus auszufüllen

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten

Kostenseitig ist ein Vergleich mit einem bisher üblichen Therapieverfahren mangels

Antrag – Dinutuximab beta (ch14.18/CHO)

Arbeitsgruppe DRG der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V., www.gpoh.de

Seite 6 von 8

6/8



NUB Antrag 2017/2018

Anti-GD2-Antikörper ch14.18/CHO

etablierter Standardtherapie nicht möglich. Nach Angaben des Herstellers ist von einem Preisniveau von 8.600 € pro Ampulle mit 20mg Dinutuximab beta auszugehen. Die Dosierung ist 100mg/m² Körperoberfläche pro Behandlungszyklus, insgesamt somit 500mg/m² Körperoberfläche bei fünf Behandlungszyklen. Die Sachkosten sind daher stark abhängig von der Körperoberfläche des Patienten. Ein Patient mit 0,8 m² Körperoberfläche benötigt 400mg, was 20 Ampullen Dinutuximab beta entspricht. Dies ergibt Kosten von 172.000 €.

Zur Verabreichung werden Baxter Infusoren verwendet (FOLfusor LV 2). Davon sind 2 Stück pro Behandlungszyklus und somit 10 Stück für fünf Behandlungszyklen erforderlich. Die Kosten pro Infusor liegen bei 150-170 €. Die Gesamtkosten pro Patient belaufen sich daher auf etwa 1.500-1.700 €. In neuen Studien (z.B. APN311-304) wird für die Dauerinfusion eine elektronische Pumpe verwendet (Smiths Medical CADD Solis VIP Modell 2120). Der Preis inklusive Zubehör beträgt ca. 4.000 €.

Personalkosten

Zubereitung: pro Zyklus 2 Zubereitungen in 5 Tages-Infusoren à 10 Minuten; für die Gesamttherapie 100 Minuten

Applikation: durch Anschluss des Infusors an den zentralen Zugang à 5 Minuten pro Infusor; für die Gesamttherapie 50 Minuten

Überwachung: bei der Verabreichung 4x/Schicht während der stationären Behandlung (Puls, RR, AF, HF): 30 Minuten pro Zyklus; für die Gesamttherapie 150 Minuten

Somit ergeben sich Personalkosten im Bereich von 350 € pro Therapie.

Die Gesamtkosten der Therapie liegen also für einen Patienten mit 0,8 m² Körperoberfläche bei rund 175.000 €.

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

I65B, K64A

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Um bewerten zu können, ob eine Methode im G-DRG System nicht sachgerecht abgebildet ist, können verschiedene Kriterien herangezogen werden:

- Mehrkosten übersteigen die Standardabweichung der DRG
- Mehrkosten übersteigen die bisherigen Kosten in den entsprechenden Kostenmodulen erheblich.
- Schieflage bei der Leistungserbringung

Die neue Methode wird nur in wenigen Zentren eingesetzt. Es entsteht also eine deutliche Schieflage in der Leistungserbringung.

Zusammenfassend sind alle o.g. Kriterien erfüllt und es ist gezeigt, dass die Methode derzeit im G-DRG System nicht sachgerecht abgebildet ist.



NUB Antrag 2017/2018

Anti-GD2-Antikörper ch14.18/CHO

4.4 Wurde für diese Methode bereits eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntgG beim InEK gestellt? Wenn Sie für die angefragte Methode bereits in den vergangenen Jahren eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntgG gestellt haben, kreuzen Sie bitte „Von Ihrem Krankenhaus“ an. Wenn Ihnen bekannt ist, dass ein anderes Krankenhaus für die von Ihnen aktuell angefragte Methode bereits eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntgG gestellt hat, kreuzen Sie bitte „Von einem anderen Krankenhaus“ an. Ansonsten kreuzen Sie bitte nichts an. Von Ihrem Krankenhaus ☒ XX Von einem anderen Krankenhaus (falls Ihnen bekannt) ☒ XX
--

