

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Blinatumomab

Datum der Veröffentlichung: 15. März 2016

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund	7
1. Einführung	9
2. Nutzenbewertung.....	11
2.1 Fragestellung	11
2.2 Zulassungsbegründende Studien	11
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	12
2.4 Studiencharakteristika	12
2.5 Endpunkte und statistische Methoden.....	20
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	32
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	49
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Blinatumomab	49
3.2 Design und Methodik der Zulassungsstudie MT103-211	49
3.3 Wirksamkeit.....	50
3.4 Lebensqualität.....	52
3.5 Sicherheit.....	52
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
5. Zusammenfassung der Bewertung	55
Referenzen.....	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung für Blinatumomab

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie MT103-211

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in Studie MT103-211

Tabelle 4: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Tabelle 8: Patientenfluss in Studie MT103-211

Tabelle 9: Anzahl der Behandlungszyklen während der Kernstudie und Re-Treatment während der Follow-up-Periode in Studie MT103-211

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie MT103-211 zur Baseline

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie 20120310 zur Baseline

Tabelle 12: Gesamtüberleben in Studie MT103-211 und in Studie 20120310

Tabelle 13: Gesamtüberleben in Studie MT103-211 in Abhängigkeit vom Ansprechen, bestimmt zum Zeitpunkt Tag 36 und Tag 77 (Landmark-Analyse)

Tabelle 14: Anteil Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen in Studie MT103-211 bzw. CRsg in Studie 20120310

Tabelle 15: Dauer bis zur CR / CRh innerhalb der Kernstudienzeit in Studie MT103-211

Tabelle 16: Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) in Studie MT103-211

Tabelle 17: MRD-Ansprechrates innerhalb von 2 Behandlungszyklen in Studie MT103-211

Tabelle 18: Anteil der Patienten mit alloHSZT nach erreichtem Ansprechen in Studie MT103-211 und in Studie 20120310

Tabelle 19: 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in Studie MT103-211

Tabelle 20: Überblick über UE in Studie MT103-211

Tabelle 21: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in Studie MT103-211

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geplante Fallzahl im Simon-2-Stufen Minimax-Design mit Extension und zusätzlicher Kohorte in Studie MT103-211

Abbildung 2: Präzision der Schätzungen für den CR-Anteil in Abhängigkeit verschiedener Stichprobengrößen in Studie 20120310

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
BiTE®	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with Partial Hematological Recovery)
CRsg	Komplette Remission laut Studiengruppen/-zentren (Complete Remission as defined by the Study Groups / Sites)
CSF	Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTM	Clinical Trial Material
DMC	Data Monitoring Committee
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Efficacy-Set
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HSZT	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

MID	Minimal Important Difference
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NSAID	Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente
OS	Gesamtüberleben
PAS	Primäres Analyse-Set (Primary-Analysis-Set)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Ph-	Philadelphia-Chromosom negativ
Ph+	Philadelphia-Chromosom positiv
PPS	Per-Protocol-Set
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
r/r	Rezidiert oder refraktär
RFS	Rezidivfreies Überleben
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Obere Grenze des Normalwertes (Upper Limit of the Normal Range)
VerfO	Verfahrensordnung
ZN	Zusatznutzen
ZNS	Zentralnervensystem

Hintergrund

Blinatumomab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Blinatumomab in seiner Sitzung am 8. März 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Dezember 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. März 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die ALL ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, die durch einen rapiden Krankheitsverlauf und eine hohe Sterblichkeit gekennzeichnet ist. ALL macht etwa 20 % der akuten Leukämien im Erwachsenenalter aus. Die Inzidenz liegt bei 3-4 Fällen/100.000 Personen im Jahr [10]. Charakteristisch für die ALL ist die unkontrollierte Proliferation früher lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark, deren Ausreifung auf einer bestimmten Differenzierungsebene blockiert ist. Die leukämischen Blasten verdrängen das normale blutbildende Knochenmark, wodurch es zu Zytopenien der Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten mit entsprechenden Folgeerkrankungen (Anämie, Blutungs- und Infektionsneigung) kommt [2,11,13].

Die in Deutschland für die klinische Praxis gebräuchliche Klassifikation der ALL ist die an immunologischen Subtypen orientierte Klassifikation nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Sie unterscheidet die ALL-Typen (B-Zell, T-Zell) und -Subtypen basierend auf den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, von denen die entarteten Zellen abstammen. Diese Abstammung wird als Immunphänotyp durch die durchflusszytometrische Bestimmung charakteristischer Zelloberflächenmarker nachgewiesen. Die B-Linien-ALL wird unterteilt in B-Vorläufer ALL und reife B-ALL. Die B-Vorläufer ALL umfasst die Subtypen pro-B-ALL, common B-ALL und prä-B-ALL. Die B-Vorläufer ALL stellt die häufigste Form der ALL dar [4].

Charakteristisch für die einzelnen ALL-Subtypen sind Chromosomentranslokationen. Durch den Austausch (Translokation) von Abschnitten zwischen den Chromosomen 9 und 22 entsteht beispielsweise das sogenannte Philadelphia-Chromosom [6,7]. Träger dieses Chromosoms werden als Philadelphia-Chromosom positiv (Ph+) bezeichnet. Eine Ph+ ALL gilt als ungünstiger Prognosefaktor bei der ALL; die von dieser zytogenetischen bzw. molekularen Aberration betroffenen Patienten unterliegen daher einem hohen Risiko [4]. Mit einer Inzidenz von 30 bis 40 % innerhalb der B-Vorläufer ALL ist das Auftreten des Philadelphia-Chromosoms die häufigste wiederkehrende Aberration bei der ALL [4]. Die hier betrachtete Zielpopulation, bei der es sich um Philadelphia-Chromosom negative (Ph-) Patienten handelt, stellt mit 60 bis 70 % die deutlich größere Patientengruppe innerhalb der B-Vorläufer ALL dar.

Das klinische Bild der ALL ist zum einen von den Auswirkungen der Panzytopenie, zum anderen durch den Befall von Organen mit lymphatischen Blasten bestimmt. Dabei sind Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie häufiger für die initiale Symptomatik (Belastungsdyspnoe, Fatigue, Infektionen, Blutungen) verantwortlich als die durch direkte Leukämiezellinfiltration verursachten Veränderungen (z. B. Gingivahyperplasie, Hepato-/Splenomegalie, variable neurologische Symptomatik bei Meningeosis leucaemica). Aufgrund der schnellen Vermehrung der Blasten entwickeln sich die Krankheitssymptome häufig binnen Tagen und gehen mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einher [4,12].

Behandlungsstandard bei der rezidivierten/refraktären ALL ist eine intensive Polychemotherapie, die sich an verschiedenen Merkmalen der ALL orientiert und subgruppenspezifisch festgelegt wird.

Blinatumomab

Blinatumomab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL.

Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper gegen CD19 und CD3. CD3 ist Teil des T-Zell-Rezeptors, während CD19 auf der Oberfläche von Blasten bei B-Vorläufer ALL exprimiert wird. Durch die gleichzeitige Bindung an beide Antigene werden CD3-positive T-Zellen in direkter Nachbarschaft zu den ALL-Blasten aktiviert und vermitteln deren Zerstörung. Blinatumomab wurde zunächst bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) [2] und bei ALL-Patienten mit persistierender minimaler Resterkrankung (MRD) eingesetzt [3,4].

Tabelle 1 ist die Dosierungsempfehlung entsprechend der Fachinformation zu entnehmen [1].

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung für Blinatumomab

Zyklus 1		zweiwöchiges behandlungs- freies Intervall (Tage 29–42)	Zyklus 2 und folgende Zyklen (Tage 1–28)
Initialdosis Tage 1–7	Folgedosen Tage 1–8		
9 µg/Tag als Dauerinfusion	28 µg/Tag als Dauerinfusion		28 µg/Tag als Dauerinfusion

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Blinatumomab (Blincyto®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotalstudie

- MT103-211: “An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Bi-specific T cell Engager (BiTE®) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)”.

Supportive Studien

- Study 20120310: “An Analysis of Historical Data on Hematological Remission Rates and Survival among Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)”. Es handelt sich um eine historische Kohorten-Vergleichsstudie zu Daten hämatologischer Remissionsraten und Überleben von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL, die mit Chemotherapie behandelt wurden.
- MT103-206: “An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)”. Es handelt sich um eine offene, multizentrische, exploratorische Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL. Der primäre Endpunkt war die komplette Remission (CR) und die komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab. Es waren 36 Patienten in die Studie eingeschlossen und Blinatumomab wurde in Dosen zwischen 5 und 30 µg / Tag verabreicht. Aufgrund von der Fachinformation abweichenden Dosierungsvorgaben wird die Studie MT103-206 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Blinatumomab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Blinatumomab
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie MT103-211
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie 20120310

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Blinatumomab basieren auf der Zulassungsstudie MT103-211. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie MT103-211

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische, offene Phase II Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des BiTE-Antikörperkonstrukts Blinatumomab bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph-), rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).</p> <p>Die Studie bestand aus einer Screening-Phase (3 Wochen), einer Behandlungsphase (bis zu 30 Wochen) und einer Follow-up-Periode (3 Jahre). Patienten konnten bis zu 5 aufeinanderfolgende Zyklen von Blinatumomab innerhalb der Kernstudienzeit erhalten, davon bis zu 2 in der initialen Therapie und, sofern nach 2 Zyklen der primäre Endpunkt (CR oder CRh) erreicht wurde, bis zu 3 weitere als Konsolidierungstherapie. Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab für allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) infrage kamen, konnten diese durchführen, statt weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie zu erhalten. Ein Zyklus bestand aus einer kontinuierlichen intravenösen Infusion über 4 Wochen, gefolgt von einem behandlungsfreien Intervall von 2 Wochen. Follow-up-Besuche zur Erfassung der Wirksamkeit wurden bis zu 24 Monate nach Behandlungsbeginn durchgeführt. Nach dem Wirksamkeits-Follow-up wurden weiterhin mindestens alle 6 Monate Informationen über das hämatologische Ansprechen und das Überleben bis zum Tod oder bis zu 3 Jahre nach Behandlungsbeginn, je nachdem was früher auftrat, gesammelt. Patienten, bei denen ein hämatologisches Rezidiv der B-Vorläufer-ALL während der Follow-up-Periode auftrat (mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung), konnten eine erneute Behandlung mit Blinatumomab erhalten.</p>
Population	<p>Primäre refraktäre ALL ist definiert als Abwesenheit von CR nach der Standard-Induktions-Therapie. Rezidivierte ALL liegt vor, sofern ein Patient ein CR in der</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Upfront-Therapie erreicht hatte und anschließend während oder nach Fortsetzung der Therapie ein Rezidiv auftrat. Für Salvage-Therapie gelten vergleichbare Definitionen. Refraktär rezidierte ALL liegt vor, wenn nach der ersten Salvage-Therapie kein CR auftrat. Zweite oder noch spätere Rezidive liegen vor, sofern ein Patient nach zunächst erreichtem CR im Laufe der ersten oder späterer Salvage-Therapien ein Rezidiv erlebte.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ph- B-Vorläufer ALL, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ erste Salvage-Therapie bei refraktärer Erkrankung oder Rezidiv nach erster Remission von weniger als 12 Monaten Dauer ○ r/r nach erster Salvage-Therapie ○ r/r innerhalb von 12 Monaten nach alloHSZT • $\geq 10\%$ Blasten im Knochenmark • Im Fall von klinischen Anzeichen für eine zusätzliche extramedulläre Erkrankung: Messbare Erkrankung (mindestens eine Läsion $\geq 1,5$ cm) • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2 • Alter ≥ 18 Jahre • Patient war in der Lage, die Einverständniserklärung zu verstehen und bereit, diese zu unterzeichnen • Schriftliche und datierte Einverständniserklärung des Patienten lag vor <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph+) ALL • Patienten mit Burkitt-Leukämie nach WHO-Klassifikation • Zurückliegende oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), wie Epilepsie, Krampfanfälle, Lähmungen, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Kleinhirnerkrankungen, Parkinson-Krankheit, Demenz, organisches Psychosyndrom, Psychosen • Aktive ALL im ZNS oder in den Hoden • Bestehende Autoimmunerkrankung oder zurückliegende Autoimmunerkrankung mit potenzieller ZNS-Beteiligung • Autologe HSZT innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab • AlloHSZT innerhalb von drei Monaten vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab • Jede aktive akute Graft-versus-Host-Disease (GvHD) oder aktive chronische GvHD Grad 2-4 • Jede systemische Therapie gegen GvHD innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab • Chemotherapie innerhalb von zwei Wochen vor Start der Behandlung mit Blinatumomab (intrathekale Chemotherapie und Dexamethason sind bis zum Beginn der Behandlung mit Blinatumomab erlaubt) • Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab • Immuntherapie (z. B. Rituximab) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab • Behandlung mit anti-leukämischen Prüfpräparaten innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab • Behandlung mit anderen Prüfpräparaten nach Unterschrift der Einverständniserklärung • Eignung zur alloHSZT zum Zeitpunkt des Einschlusses (definiert durch Krankheitsstatus, Allgemeinzustand und Spender-Verfügbarkeit)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline oder jede andere Komponente des Prüfpräparats • Anormale Laborwerte entsprechend der folgenden Definitionen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspartataminotransferase (AST) bzw. Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und / oder Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) und / oder Alkalische Phosphatase (AP) \geq dem 5-Fachen der oberen Grenze des Normalwertes (upper limit of the normal range, ULN) ○ Gesamtbilirubin \geq dem 1,5-fachen des ULN (sofern nicht im Zusammenhang mit Gilbert- oder Meulengracht-Erkrankung) ○ Kreatinin \geq dem 1,5-fachen des ULN oder berechnete Kreatinin-Clearance < 50 ml/min ○ Hämoglobin ≤ 9 g/dl (Transfusion ist erlaubt) • Zurückliegende maligne Erkrankung außer ALL innerhalb von fünf Jahren vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab mit Ausnahme von Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder „in situ“-Karzinom der Zervix • Aktive, unkontrollierte Infektion, jede andere Begleiterkrankung oder Krankheit, die nach Ansicht des Prüfarztes eine erfolgreiche Studiendurchführung verhindern könnte • Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus oder chronische Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis C-Virus (Anti-HCV positiv) • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit waren, während der Teilnahme an der Studie und mindestens drei Monate danach eine effektive Verhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten, die nicht bereit waren, sicherzustellen, während der Teilnahme an der Studie und mindestens drei Monate danach kein Kind zu zeugen • Vorherige Behandlung mit Blinatumomab
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Es wurden 267 Patienten gescreent. Von diesen wurden 78 Patienten nicht in die Studie aufgenommen. Da es sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie handelt, erhielten alle Patienten Blinatumomab.</p> <p>Das Studiendesign basierte auf dem Simon-2-Stufen-Minimax-Design mit einer dritten Stufe (Extensionsstufe). In der ersten Stufe wurden 29 Patienten und in der zweiten Stufe 37 Patienten eingeschlossen. In der Extensionsstufe wurden 123 Patienten eingeschlossen (die Fallzahlplanung wird ausführlich in Kapitel 2.5.4 berichtet). In einer vierten Stufe wurden nochmal 36 Patienten zur weitergehenden Analyse von ZNS-Symptomen eingeschlossen. Die Ergebnisse für die Patienten in der vierten Stufe liegen bisher nicht vor.</p> <p>Für die vorliegende Version des klinischen Studienberichts (CSR) wurden Daten für Patienten der ersten 3 Stufen (N=189) berichtet.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u> Die Studie wurde zwischen dem 06.12.2011 (erste Screening-Visite) und dem 10.10.2013 (Auswertung aller Patienten der ersten 3 Stufen für mindestens 2 Therapiezyklen möglich) durchgeführt. Schwere und tödliche Nebenwirkungen wurden darüber hinaus für alle Patienten vom 11.10.2013 bis 30.03.2014 berichtet.</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 37 Zentren in Deutschland, Italien, Spanien, Frankreich, Großbritannien und den USA durchgeführt.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) • Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden • Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab • Rate der CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab • Rate partieller Remissionen innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab • Rezidivfreies Überleben (RFS) • Ereignisfreies Überleben • Gesamtüberleben (OS) • 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT • Pharmakokinetische Parameter: Serumkonzentration im Steady State • Zytokinkonzentrationen • Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab¹⁾ • Beste Ansprechrate der Behandlung (CR, CRh, blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark und partielle Remissionsrate) während des gesamten Studienzeitraums¹⁾ <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS-Analyse zum Zeitpunkt Tag 36 und Tag 77¹⁾ • MRD-Ansprechrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen • Komplette MRD-Ansprechrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen • Dauer bis zur CR / CRh und CR¹⁾ • Quantifizierung und Charakterisierung der Lymphozytenuntergruppen im peripheren Blut • Abnormitäten in der neurologischen Untersuchung und Veränderungen zur Baseline <p><u>Sicherheit:</u> Gesamtinzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse (UE)</p>
Subgruppenanalysen	<p>Für folgende Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen • Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen und während des gesamten Studienzeitraums • RFS • Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) • OS • MRD-Ansprechrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen • Komplette MRD-Ansprechrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen • MRD-Ansprechrate bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen <p>In der Subgruppenanalyse wurden folgende Merkmale berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (Europa; USA)³⁾ • Blasten zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) (< 50 % Blasten; ≥ 50 % Blasten)²⁾ • Altersgruppe (18 bis < 35 Jahre; 35 bis < 55 Jahre; 55 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)²⁾ • Vorangegangene HSZT (Ja; Nein)²⁾

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene Salvage-Therapien; Vorangegangene Salvage-Therapien bei Patienten ohne vorherige HSZT (0; 1; 2; > 2)²⁾ • Vorangegangene Rezidive; Anzahl vorangegangener Rezidive bei Patienten ohne vorherige HSZT (0; 1; 2; > 2)²⁾ • Thrombozytenzahl (10⁹/l) zu Studienbeginn (< 50; 50 bis < 100; ≥ 100)²⁾ • Konsequenzen durch UE (Therapieabbruch; Therapieunterbrechung; weder Therapieabbruch noch Therapieunterbrechung)²⁾ • Klinische Prüfmedikation (nur CTM4; nur CTM5; CTM4 und CTM5)²⁾ • Krankheitsstadium (erste Salvage-Therapie mit Remission ≤ 12 Monate; ≥ 2 Salvage-Therapien; keine Kriterien erfüllt; primär refraktär; Rezidive < 12 Monate nach alloHSZT)³⁾ • Rekrutierungsstadium (Erweiterung; Simon-Stufe-1; Simon-Stufe-2)³⁾ <p>Im Protokoll wurde eine zusätzliche Subgruppenanalyse für Patienten geplant, die eine alloHSZT nach Behandlung mit Blinatumomab erhielten. Diese Analyse wurde im SAP nicht genannt und im CSR nicht durchgeführt.</p>

¹⁾ Diese Endpunkte waren nicht im Protokoll spezifiziert sondern wurden gemäß statistischem Analyseplan (SAP) im klinischen Studienbericht ausgewertet.

²⁾ im SAP definiert.

³⁾ nicht im SAP genannt, aber im CSR durchgeführt.

Supportive Studie 20120310

Da es sich bei der Studie MT103-211 um eine einarmige Studie handelt, wurden zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab Daten aus der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 als Vergleichswerte herangezogen.

Studie 20120310 umfasste Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL. Es wurden 3 Analysesets gebildet, Patienten mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL, die ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach der initialen Diagnose hatten, die ein Rezidiv nach einer alloHSZT hatten, die refraktär zur initialen oder nachfolgenden Therapie waren oder die nach einem zweiten oder späteren Rezidiv therapiert wurden. Diese Patientengruppe entspricht der Patientengruppe der Studie MT103-211 bezüglich der Therapielinien und des Therapieansprechens. Das zweite und dritte Analyseset schloss Patienten mit spätem ersten Rezidiv ein und Patienten mit Ph+ ALL.

Die primären Analysen basierten auf dem mit den Patienten aus Studie MT103-211 vergleichbaren Ph- Analyse-Set (Patienten ≥ 18 Jahre mit r/r B-Vorläufer ALL). In diese Kohorte wurden 1.139 Patienten mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL eingeschlossen, deren ALL-Erstdiagnose nach dem 1. Januar 1990 gestellt wurde. Bei zwei Drittel der Patienten wurde die ALL nach dem Jahr 2000 diagnostiziert. Das primäre Ziel der Studie war es, den Anteil an Patienten mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL zu schätzen, die nach Salvage-Therapie CR erreichten (ausschließlich der Patienten, die ein spätes Rezidiv nach mehr als 12 Monaten nach Remission in der ersten Salvage-Therapie erlebten, wie auch in MT103-211). Sekundäre Ziele waren die Auswertung des OS, des RFS, der Patienten, die eine alloHSZT nach Behandlung erhalten hatten, und des Zusammenhangs zwischen Studienoutcomes und potenziellen Prognosefaktoren. In die Studie wurden retrospektive Daten aus Datenbanken von ALL-Studiengruppen in Europa (Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Polen, Großbritannien, Tschechien) und den USA einbezogen.

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Erwachsene Patienten mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL
- Alter ≥ 15 Jahre bei de-novo (initialer) Diagnose der ALL (begrenzt auf ein Alter ≥ 18 Jahre bei Rezidiv für alle Analysen in der Studie)
- Initiale Diagnose der ALL im Jahr 1990 oder später
- Keine ZNS-Beteiligung im Rezidiv
- Kein isoliertes extramedulläres Rezidiv
- Keine vorherige Behandlung mit Blinatumomab

Patienten, die nur palliativ und nicht mit Salvage-Therapie behandelt wurden, wurden aus der retrospektiven Kohortenstudie ausgeschlossen.

In der Studie wurden Daten zu demografischen Merkmalen erfasst, zu Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnose (u. a. Zeitpunkt der ersten ALL-Diagnose, Philadelphia-Chromosom-Status, Leukozyten, Blasten im Knochenmark, Thrombozyten und ZNS-Beteiligung), zu initialen ALL-Behandlungscharakteristika (u. a. Chemotherapie regime in Erstlinientherapie, Ansprechen auf Initialbehandlung, Zeitpunkt des ersten Rezidivs), zur Salvage-Therapie nach r/r Erkrankung (u. a. Salvage-Linie, erhaltene Salvage-Therapie, Ansprechrate auf Salvage-Therapie, Leukozyten, Thrombozyten, absolute Neutrophilenzahl (ANC) und Blasten im Knochenmark, Zeitpunkt des Rezidivs oder letzter Zeitpunkt der anhaltenden CR durch die Salvage-Therapie), zur AlloHSZT nach r/r Erkrankung (u. a. Zeitpunkt der HSZT) sowie dem Vitalstatus (u. a. Todesdatum bzw. das letzte bekannte Datum, zu dem die Person lebte, Todesursache).

Auf Basis des primären Analysesets mit 1.139 Patienten wurde eine gewichtete Analyse durchgeführt, um die Daten der Studie 20120310 entsprechend Alter und Linie der Salvage-Therapie bezüglich der Patienten in der Studie MT103-211 zu adjustieren (siehe Kapitel 2.5.4).

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in Studie MT103-211

Intervention	Kontrolle
<p>Name des Wirkstoffs: Blinatumomab, intravenös</p> <p>Patienten erhielten einen bis fünf Behandlungszyklen mit Blinatumomab mit einer Zieldosis von 28 $\mu\text{g}/\text{Tag}$. Die Anfangsdosis im ersten Zyklus betrug 9 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ an den ersten sieben Behandlungstagen. Die Dosis wurde ab Woche zwei auf 28 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ erhöht. Die Zieldosis von 28 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ wurde in der zweiten und den nachfolgenden Zyklen (ab dem ersten Tag des Zyklus) verabreicht. Die tägliche Dosis durfte bis zu 10 % niedriger oder höher sein.</p> <p>Ein Zyklus bestand aus einer vierwöchigen, kontinuierlichen, intravenösen Infusion mit konstanter Flussrate und einer nachfolgenden zweiwöchigen behandlungsfreien Zeitspanne. Die behandlungsfreie Zeitspanne konnte um bis zu sieben Tage verlängert werden. Patienten, die innerhalb der ersten 2 Zyklen ein CR / CRh erreicht hatten, konnten bis zu 3 weitere Zyklen Konsolidierungstherapie erhalten.</p> <p>Patienten mit hämatologischem Rezidiv während der Nachbeobachtung konnten nach Einschätzung des Prüfarztes bis zu drei zusätzliche Zyklen mit Blinatumomab erhalten,</p>	<p>Nicht zutreffend</p>

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Blinatumomab

Intervention	Kontrolle
<p>so dass insgesamt während der Behandlungsphase 5 Zyklen und einschließlich der Follow-up-Phase 8 Behandlungszyklen möglich waren. Die erneute Behandlung begann mit einer Dosis von 9 µg/Tag in der ersten Behandlungswoche und danach 28 µg/Tag. Traten vom Prüfarzt als klinisch relevant eingeschätzte UE der CTCAE-Grade 3 oder 4 auf, wurde die Behandlung abgebrochen bis das UE einen CTCAE-Grad von 1 erreichte oder auf das Baseline-Niveau zurückkehrte. Danach konnte die Therapie wieder aufgenommen werden. Die Dosis konnte im Ermessen des Prüfarztes auf 9 µg/Tag reduziert werden. Andere nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch relevante UE anderer CTCAE-Grade konnten zur Unterbrechung oder dem Abbruch der Gabe der Studienmedikation führen. Eine Unterbrechung der Infusion von über zwei Wochen aufgrund eines behandlungsbedingten UE führte zum dauerhaften Behandlungsabbruch. Neben den genannten UE sollte die Therapie mit dem Prüfpräparat abgebrochen werden, wenn eines oder mehrere der folgenden Ereignisse auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologisches oder extramedulläres Rezidiv im Anschluss an das Erreichen von CR / CRh • Nicht Erreichen von CR / CRh innerhalb von zwei kompletten Behandlungszyklen • Auftreten von ZNS-bezogenen UE, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mehr als ein Krampfanfall ○ ZNS-bezogenes UE des CTCAE-Grades 4 ○ ZNS-bezogene UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten und länger als eine Woche anhielten, bevor sie auf einen CTCAE-Grad von ≤ 1 zurückgingen ○ CTCAE-Grad 3 ZNS-bezogenes UE, das zur Unterbrechung der Behandlung führte und unter einer Dosis von 9µg/Tag auftrat • Behandlungsbedürftige GvHD • Entscheidung durch den Prüfarzt, dass eine Änderung der Therapie (einschließlich HSZT) im Interesse des Patienten ist • Einnahme relevanter, nicht gestatteter Begleitmedikation • Entscheidung durch den Prüfarzt, dass ein Patient nicht mehr von der Behandlung profitiert, beispielsweise in Folge einer Krankheitsprogression 	
<p><u>Erlaubte Prämedikation</u> Während des Screening-Zeitraums konnte 10 mg/m² Dexamethason pro Tag (für bis zu fünf Tage) bis drei Tage vor dem geplanten Beginn der Studienbehandlung verabreicht werden. Wenn dies klinisch angezeigt war, konnte die Dosis auf ein Maximum von 24 mg/Tag (absolut) erhöht werden. Dies war obligatorisch, sofern mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war: Anteil der Blasten überschreitet etwa 50 % oder Blastenzahl im Blut ≥ 15.000 / µl. Empfohlen wurde die Gabe von Dexamethason, wenn nach Meinung des Prüfarztes Lactatdehydrogenase eine schnell fortschreitende Krankheit anzeigt oder Anzeichen einer extramedullären Erkrankung eine hohe Tumorlast anzeigen.</p> <p>Innerhalb einer Woche (maximal 10 Tage) vor der Therapie wurde eine obligatorische CSF-Prophylaxe bestehend aus einer intrathekalen Therapie nach Maßgabe des klinischen Zentrums oder nationaler Richtlinien verabreicht, beispielsweise Methotrexat 12 bis 15 mg, Cytosinarabiosid 40 mg und Dexamethason 4 mg oder eine äquivalente Steroiddosis.</p> <p>Innerhalb einer Stunde vor der Behandlung in jedem Behandlungszyklus wurde obligatorisch Dexamethason 20 mg IV verabreicht.</p> <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u> Bei ZNS-bezogenen Ereignissen sollte Dexamethason oral oder IV in einer Dosis von mindestens 3 x 8 mg pro Tag verabreicht werden. Die Dosis sollte dann schrittweise über bis zu vier Tage reduziert werden. Wenn das ZNS-bezogene Ereignis ein Krampfanfall war, sollte eine geeignete prophylaktische antikonvulsive Behandlung mit z. B. Phenytoin oder Levetiracetam während des neuen Behandlungszyklus verabreicht werden.</p>	

Intervention	Kontrolle
<p>Bei Anzeichen von Zytokinfreisetzung sollte Dexamethason oral oder IV in einer Dosis von mindestens 3 x 8 mg pro Tag verabreicht werden. Die Dosis sollte dann schrittweise über bis zu vier Tage reduziert werden.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede Antitumortherapie mit Ausnahme des Prüfpräparates: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zytotoxische und / oder Zytostatika ○ Strahlentherapie ○ Immuntherapie • Jede andere Prüfmedikation • Chronische systemische (> 7 Tage) Hochdosis-Corticosteroid-Therapie (Dexamethason > 24 mg pro Tag oder gleichwertig) • Alle anderen immunsuppressiven Therapien <p>Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikament (NSAID) sollten vermieden werden. Empfohlene Fiebertherapie war Paracetamol / Acetaminophen und / oder Dexamethason. Die Dexamethason-Dosis sollte schrittweise, sobald das Fieber behoben wurde, reduziert werden. Bei nicht ausreichender Wirksamkeit wurde Pethidin / Meperidin empfohlen. Für Pethidin / Meperidin sollte eine angemessene antiemetische Prophylaxe verabreicht werden.</p>	

Blinatumomab wurde zunächst als CTM4 bereitgestellt und später als CTM5 in der Studie eingeführt, wobei CTM5 durch ein anderes Herstellungsverfahren erzeugt wurde. Die klinischen Daten der Patienten, die CTM4 erhielten und derer, die CTM5 erhielten, wurden in der Studie MT103-211 verglichen. Dabei zeigte sich kein Unterschied in der Wirksamkeit oder Sicherheit der Produkte.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestufte Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 4: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Pivotal Studie MT103-211	Historische Kontrolle 20120310	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
		Vom pU als patientenrelevant eingestuft und erhoben	Vom pU als patientenrelevant eingestuft und erhoben	
Gesamtüberleben	Mortalität	•	•	•
Überleben zu Tag 36 und Tag 77 ¹⁾		•	2)	Unterstützend zum Gesamtüberleben
Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen	Morbidität	•	• ³⁾	○ ⁵⁾
Anteil der Patienten mit CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen		•	2)	Unterstützend zum primären Endpunkt
Anteil der Patienten mit CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen		•	2)	Unterstützend zum primären Endpunkt
Dauer bis zur CR / CRh und CR		•	2)	Unterstützend zum primären Endpunkt
Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen		•	2)	
Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)		•	4)	Unterstützend zum primären Endpunkt
MRD-Ansprechrage innerhalb von zwei Behandlungszyklen		•	2)	○ ⁶⁾
Komplette MRD-Ansprechrage innerhalb von zwei Behandlungszyklen	•	2)	unterstützend zum Endpunkt MRD-Ansprechrage	

Endpunkt	Kategorie	Pivotal Studie MT103-211	Historische Kontrolle 20120310	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
		Vom pU als patientenrelevant eingestuft und erhoben	Vom pU als patientenrelevant eingestuft und erhoben	
Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden		•	•	○ ⁶⁾
100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT		•	²⁾	unterstützend zum Endpunkt alloHSZT
Sicherheitsendpunkte	Sicherheit	•	²⁾	•

• Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

○ Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

¹⁾ Tag 36: Ende des ersten Behandlungszyklus plus eine Woche; Tag 77: Ende des zweiten Behandlungszyklus plus eine Woche

²⁾ Der Endpunkt wurde in der historischen Kontrollstudie 20120310 nicht erhoben.

³⁾ In der historischen Kontrollstudie 20120310 wurde der Endpunkt CRsg erhoben, der anders operationalisiert war als der Endpunkt CR / CRh in der Studie MT103-211. Siehe dazu Tabelle 6.

⁴⁾ Der Endpunkt wurde erhoben, es lagen aber nur für 58 % der Patienten, die ein Ansprechen erreicht hatten, Daten zur Dauer des Ansprechens vor. Zudem ist die Definition des Endpunkts in der Studie 20120310 unklar. Die Daten wurden nicht im Dossier des pU dargestellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ebenfalls auf die Darstellung des Endpunkts verzichtet.

⁵⁾ Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingestuft aber als primärer Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

⁶⁾ In Ermangelung patientenrelevanter Endpunkte wurde dieser Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation, CR: Komplette Remission, CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung, MRD: minimale Resterkrankung, pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Definition des Endpunkts blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen entspricht der Operationalisierung von CR (siehe Tabelle 6) mit einer unzureichenden Erholung der peripheren Blutwerte (Thrombozyten $\leq 50\ 000$ pro μl und ANC ≤ 500 pro μl). Der Endpunkt wird nicht als patientenrelevant erachtet, noch besteht ein wesentlicher zusätzlicher Informationsgehalt, der über die im Folgenden dargestellten Endpunkte hinausgeht. Der Endpunkt wird daher in der Nutzenbewertung nicht betrachtet.

2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie MT103-211 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 5 bis 7. Es werden die Operationalisierungen und Bewertungen der Endpunkte sowohl der pivotalen Studie MT103-211 als auch, sofern der Endpunkt dort erhoben wurde, der Studie 20120310 dargestellt.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Studie MT103-211: Tod jeglicher Ursache Tod jeglicher Ursache war definiert als Zeitraum von der ersten Infusion mit Blinatumomab im ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache oder zum Datum der letzten Nachbeobachtung. Gesamtanzahl und Anteil an verstorbenen Patienten wurde berechnet, sowie das mediane Überleben. Patienten, die bis zum Datenschnitt am 10.10.2013 nicht verstorben waren, wurden zensiert.</p> <p>Studie MT103-211: Überleben zu Tag 36 und Tag 77 Die Analyse zu Tag 36 diente der Erhebung des Überlebens ab Ende des ersten Behandlungszyklus plus eine Woche. Die Analyse zu Tag 77 diente der Erhebung des Überlebens ab Ende des zweiten Behandlungszyklus plus eine Woche. Patienten, die vor Erreichen des Landmark-Zeitpunkts verstorben waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse überlebt hatten, wurden gemäß ihres Remissionsstatus stratifiziert (CR / CRh zum Zeitpunkt der Landmark-Analyse erreicht bzw. nicht erreicht). Das Gesamtüberleben wurde ab dem jeweiligen Landmark-Zeitpunkt analysiert. Gesamtanzahl und Anteil an verstorbenen Patienten wurde berechnet, sowie das mediane Überleben. Patienten, die bis zum Datenschnitt am 10.10.2013 nicht verstorben waren, wurden zensiert.</p> <p>Studie 20120310: Tod jeglicher Ursache Zeitraum vom Beginn der Salvage-Therapie, bzw. der letzten Salvage-Therapie bei Patienten mit multiplen Linien an Salvage-Chemotherapien, bis zum Tod jeglicher Ursache.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in den Studien MT103-211 und in der historischen Kontrollstudie 20120310 ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität:</u> Die Endpunkte zur Mortalität in den Studien MT103-211 und 20120310 sind jeweils für sich als valide einzuschätzen. Die Gegenüberstellung des medianen Überlebens der Patienten aus der Studie MT103-211 und der historischen Kontrolle aus der Studie 20120310 wird als nicht ausreichend adjustierter, retrospektiver Vergleich gewertet. Wie in Kapitel 2.5.4 erläutert, wurde zwar hinsichtlich der Parameter Alter und Linie der Salvage-Therapie</p>

Mortalität	
	<p>adjustiert. Für andere mögliche Einflussgrößen wie z. B. Region, Zeitraum der Diag-nose (z. B. vor und nach 2000), Art der Salvage-Therapie und Schwere der Erkrank-ung (z. B. Blasten im Blut, peripheres Blutbild) wurde nicht adjustiert, obwohl sie zumindest teilweise erhoben wurden. Es ergibt sich daraus ein Verzerrungspoten-tial, das in Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden kann. Eine mit einer Randomisierung vergleichbare Datenqualität wird nicht erreicht.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).</p>

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Primärer Endpunkt: Ansprechen (CR / CRh bzw. CRsg)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Studie MT103-211: Anteil an Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen Der Anteil der Patienten, der CR oder CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichte, war definiert als der Anteil der Patienten, der folgende Voraussetzungen erfüllte: CR: <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5 % Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten > 100.000 pro µl und ○ ANC > 1.000 pro µl CRh: <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5 % Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Partielle Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten > 50.000 pro µl und ○ ANC > 500 pro µl Alle hämatologischen Auswertungen des Knochenmarks wurden in einem zentralen Referenzlabor geprüft. Die primäre Analyse des Endpunkts CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen basierte auf der Nullhypothese $H_0: \pi \leq 30 \%$. Studie MT103-211: Dauer bis zur CR / CRh Die Dauer bis zur CR / CRh und die Dauer bis zur CR waren definiert als Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab bis zum Erreichen einer CR oder CRh bzw. nur CR. Studie MT103-211: Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) Zeitraum vom ersten Erreichen einer Remission bis zum ersten dokumentierten hämatologischen Rezidiv oder Tod aufgrund Krankheitsprogression bei Patienten, die sich in Remission (CR / CRh) befinden. Patienten ohne dokumentiertes Rezidiv (hämatologisch oder extramedullär) und die nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Messung des Knochenmarks oder der letzten Überlebens-Follow-up-Erfassung zensiert. Patienten, die ohne dokumentiertes hämatologisches Rezidiv und ohne klinisches Anzeichen einer Krankheitsprogression verstarben, wurden ebenfalls zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert.</p>

Morbidität	
	<p>Die Kriterien des hämatologischen Rezidivs sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Blasten im Knochenmark > 5 % nach dokumentierter CR / CRh oder • Nachweis von Blasten im peripheren Blutbild nach dokumentierter CR / CRh <p>Extramedulläre Läsionen wurden nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma Kriterien (Cheson et al. 2007) ausgewertet. Alle hämatologischen Auswertungen des Knochenmarks wurden in einem zentralen Referenzlabor geprüft. Eine medizinische Überprüfung wurde durchgeführt, um Todesfälle zu identifizieren, die einer Krankheitsprogression zuzuordnen sind.</p> <p>Studie 20120310: Anteil an Patienten mit CRsg</p> <p>Der Anteil der Patienten per Studiengruppe, der eine CR erreichte (CRsg), war definiert als der Anteil an Patienten, die ein CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes erreichten oder Patienten, die ein CR mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes erreichten und im normalen Therapiestandard für eine HSZT oder ein neues Therapieregime infrage kamen.</p> <p>CR ist dabei definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5 % Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten > 100.000 pro µl und ○ ANC > 1.000 pro µl <p>Im Studienbericht zur Studie 20120310 wird beschrieben, dass davon ausgegangen werden kann, dass die Definition des CR in den meisten Studiengruppen der Beschreibung von Gökbuget (2012) entspreche, der zufolge CR in der Regel die vollständige Erholung des peripheren Blutbildes beinhaltet. Eine vollständige Erholung des peripheren Blutbildes müsse jedoch nicht in jedem Falle erreicht werden, vor allem dann nicht, wenn die Patienten kurz nach Erreichen eines Knochenmarkansprechens (≤ 5 % Blasten im Knochenmark) eine SZT erhielten [9].</p> <p>Studie 20120310: Dauer bis zum Rezidiv</p> <p>Der Endpunkt wurde definiert als Zeitraum zwischen dem ersten dokumentierten Erreichen des CRsg bis zum dokumentierten hämatologischen Rezidiv oder Tod durch Krankheitsprogression. Eine Definition des hämatologischen Rezidivs wurde nicht vorgegeben.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Definition von CR in der Studie MT103-211 entspricht der Definition der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Eine Definition des CRh wurde dort nicht angegeben, jedoch definierte das NCCN ein Ansprechen mit inkomplettem Ansprechen des Blutbildes als CR mit Erholung des peripheren Blutbildes mit Thrombozyten < 100.000 pro µl und ANC < 1.000 pro µl.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie MT103-211, CR / CRh wurde verglichen mit dem primären Endpunkt CRsg der historischen Kontrollstudie 20120310. Dieser beinhaltet die Definition des CR wie auch in MT103-211, allerdings wurden keine Grenzen für die Definition der unvollständigen Erholung des peripheren Blutbildes angegeben. Die Definitionen stimmen folglich nicht vollständig überein.</p> <p><u>Validität:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie MT103-211 wird als valide eingeschätzt. Die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie 20120310 ist nicht eindeutig definiert und könnte unterschiedlichen Einschätzungen je nach Studiengruppe unterliegen. Die Validität des Endpunkts CRsg ist daher unklar.</p> <p>Die Gegenüberstellung des Ansprechens auf die Therapie von Patienten aus der Studie MT103-211 und der Studie 20120310 wird als nicht ausreichend adjustierter, retrospektiver Vergleich gewertet (siehe dazu weiter oben die Ausführungen zur Validität des Endpunkts Gesamtüberleben in Tabelle 5). Darüber hinaus bein-</p>

Morbidität	
	<p>haltet die Operationalisierung des Endpunkts CRsg möglicherweise Patienten, die eine weniger ausgeprägte Erholung des peripheren Blutbildes erreicht haben, als Patienten, die in die Auswertung des Endpunkts CR / CRh in der Studie MT103-211 eingingen. Andererseits ist es ebenso möglich, dass Studiengruppen einer strengeren Definition der Erholung des Knochenmarks oder des peripheren Blutbildes folgten im Vergleich zur Definition in der Studie MT103-211. Diesbezüglich wird im Studienbericht zur Studie 20120310 darauf hingewiesen, dass in den USA generell eine Definition des CR üblich sei, die eine tiefere Erholung des peripheren Blutbildes verlange. Zudem werden in Studie 20120310 alle Patienten berücksichtigt, die CRsg erreichten, wohingegen in MT103-211 nur dann CR / CRh berücksichtigt wurde, wenn diese in den ersten zwei Zyklen der Therapie erreicht wurde. Dadurch könnte der Anteil der Patienten mit Ansprechen auf die Salvage-Therapie in Studie 20120310 im Vergleich zu Studie MT103-211 über- oder auch unterschätzt werden.</p> <p>Für die Dauer bis zum Rezidiv in der historischen Kontrollstudie 20120310 lagen nur für 58 % der Patienten, die ein Ansprechen erreicht hatten, Daten zur Dauer des Ansprechens vor. Zudem ist die Definition des Endpunkts in der Studie 20120310 unklar. Die Daten wurden nicht im Dossier des pU dargestellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ebenfalls auf die Darstellung des Endpunkts verzichtet.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Das Erreichen eines dauerhaften CR wird in Leitlinien als wichtiger Prognosefaktor für das Überleben der Patienten beschrieben [4, 13]. Eine Validierung als Surrogatparameter liegt jedoch nicht vor. Zudem berücksichtigt der primäre Endpunkt der Studie MT103-211 nicht die Dauer des Ansprechens. Der Endpunkt wird daher nicht als validiertes Surrogat für Gesamtüberleben gewertet. Der primäre Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Es ist darüber hinaus unklar, ob dem Erreichen des CRh eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt, wie dem Erreichen des CR. In der statistischen Bewertung von Blinatumomab durch die FDA wurde diese Frage beleuchtet. Dazu wurden Patienten, die CR erreicht hatten, hinsichtlich verschiedener Parameter (MRD-Negativität, Dauer des Ansprechens und Gesamtüberleben) mit Patienten verglichen, die CRh erreicht hatten [14]. Es zeigten sich insgesamt bessere Ergebnisse für Patienten, die CR erreicht hatten: der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität war 21 % höher und die mediane Dauer des Ansprechens war 1,7 Monate länger. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 7,4 Monaten bei Patienten mit CR und bei 4,3 Monaten für Patienten, die ein CRh erreicht hatten.</p>
Endpunkt	MRD-Ansprechrare (MRD-Negativität)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Studie MT103-211: Anteil an Patienten mit MRD-Negativität innerhalb von zwei Behandlungszyklen Das MRD-Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen (MRD-Negativität) wurde bestimmt durch eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter 10⁴ (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Ein komplettes MRD-Ansprechen lag laut Definition im Studienprotokoll vor, wenn keine leukämischen Zellen durch Polymerase-Kettenreaktion-Analysen (PCR) nachweisbar waren. Die Auswertung der MRD erfolgte durch PCR-Analysen in einem zentralen Referenzlabor.</p> <p>Studie 20120310 Nicht erhoben</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p>

Morbidität	
	<p><u>Validität:</u> Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Die minimale Resterkrankung (MRD) bezeichnet die nach dem Erreichen einer klinischen Remission verbliebenen residuellen Zellen eines malignen Tumors. Die Untersuchung der MRD ermöglicht den Nachweis von leukämischen Blasten unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze.</p> <p>In einer Untersuchung von Brüggemann et al. (2006) wurde ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen der MRD-Negativität und einem Rezidiv bei 196 Ph-ALL-Patienten gezeigt [3]. 10 % der Patienten erreichten eine MRD-Negativität während der Induktionstherapie innerhalb von 11 bis 24 Tagen. Bei diesen Patienten lag die 3-Jahres-Rezidivrate bei 0 %. Patienten, die unter Therapie bis nach Woche 16 keine MRD-Negativität erreicht hatten, hatten eine 3-Jahres-Rezidivrate von 94 %. Für alle anderen Patienten lag die 3-Jahres-Rezidivrate bei 47 % [3].</p> <p>Gökbuget et al. (2012) untersuchten Daten von 1 648 Patienten (davon 975 Patienten in einer Standard-Risiko-Gruppe und 673 Patienten in einer Hochrisikogruppe) mit Ph-ALL im Alter zwischen 15-55 Jahren. Patienten, die MRD-Negativität erreichten, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden kompletten Remission (74 % vs. 35 %, $p < 0,001$) und eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (80 % vs. 42 %, $p < 0,001$), im Vergleich zu Patienten, die keine MRD-Negativität erreichten [8].</p> <p>Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen und es konnte in Studien ein Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und Rezidiven bzw. Mortalität gezeigt werden, allerdings liegen keine Studien für die Patientenpopulation mit r/r B-Vorläufer ALL vor. Eine formale Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Überleben liegt nicht vor. MRD-Negativität wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und unterstützend dargestellt.</p>
Endpunkt	AlloHSZT
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Studie MT103-211: Anteil der Patienten mit alloHSZT Der Anteil der Patienten, die eine alloHSZT erhielten, war definiert als Anteil der Patienten, die unter der Behandlung mit Blinatumomab eine CR / CRh erreichten und in Remission eine alloHSZT erhalten haben. Patienten, die nach Beenden der Blinatumomab-Therapie weiterführende antileukämische Therapien außer der erlaubten Begleittherapien erhielten, wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>Studie MT103-211: 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT ist definiert als Anteil der Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab eine CR / CRh erreicht und eine alloHSZT in Remission erhalten haben und innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben waren.</p> <p>Studie 20120310: Anteil der Patienten mit alloHSZT Anteil der Patienten, die unter Salvage-Therapie eine CRsg erreichten und eine alloHSZT erhalten hatten.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Die Definitionen von CR / CRh und CRsg stimmen nicht vollständig überein (siehe Ausführungen zur Validität des Endpunkts Ansprechen (CR / CRh und CRsg in dieser Tabelle).</p> <p><u>Validität:</u> Die Gegenüberstellung des Anteils der Patienten, die eine alloHSZT erhielten, zwischen den Patienten der Studien MT103-211 und 20120310 wird als nicht</p>

Morbidität	
	<p>ausreichend adjustierter, retrospektiver Vergleich gewertet. Siehe dazu oben die Ausführungen zur Validität des Endpunkts Gesamtüberleben in Tabelle 5. Der Vergleich der Endpunkte alloHSZT nach Erreichen des Ansprechens unterliegt zusätzlich aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der CR / CRh und des CRsg einem hohen Verzerrungspotenzial.</p> <p>Die Durchführung einer HSZT wird darüber hinaus neben dem Gesundheitszustand des Patienten auch durch andere Parameter beeinflusst, wie etwa dem Gesundheitssystem, in dem der Patient sich befindet (z. B. Erstattungsmöglichkeiten, Versicherung), der Verfügbarkeit eines Spenders und der Therapiepraxis.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u></p> <p>Ziel der Therapie der ALL ist das Erreichen einer dauerhaften, nach Möglichkeit molekularen Remission. Diese kann, muss aber nicht zwangsläufig durch alloHSZT erreicht werden [4,13]. Es wird teilweise davon ausgegangen, dass durch eine alloHSZT größere Chancen auf eine dauerhafte Remission bestehen, als durch eine Chemotherapie herbeigeführte Remission [4]. Allerdings liegen hierfür keine Nachweise vor [13]. Außerdem kommt die alloHSZT aus verschiedenen Gründen (Alter, Kontraindikation, Komorbidität) nicht für alle Patienten infrage. Der Anteil der Patienten, die einer alloHSZT zugeführt werden können, wird daher nur dann als patientenrelevant gewertet, wenn dies die einzige oder im Sinne der Belastung für den Patienten beste kurative Option darstellt. Dies wurde in der Studie MT103-211 nicht dargestellt, so dass die Relevanz des Endpunkts unklar ist.</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Studie MT103-211</p> <p>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE bis zum Datenschnitt (10.10.2013). UE wurden mittels der MedDRA Kodierung Version 15 oder höher erfasst. Folgende Inzidenzen wurden betrachtet: Alle UE, UE nach Therapiebeginn, UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTC, SUE, SUE nach Therapiebeginn, SUE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTC, Therapieunterbrechung aufgrund UE nach Therapiebeginn, Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn, Tod aufgrund UE, UE von besonderem Interesse.</p> <p>Identifizierte UE von besonderem Interesse waren neurologische Ereignisse, Infektionen, Infusionsreaktionen, CRS, Tumorlyse-Syndrom, Medikationsfehler, erhöhte Leberenzymwerte, Neutropenie und febrile Neutropenie, verringertes Immunglobulin und Kapillarlecksyndrom.</p> <p>UE, welche während des gesamten Studienzeitraums zwischen der ersten Infusion mit Blinatumomab und 30 Tage nach Ende der letzten Infusion auftraten, sind als UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) definiert. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtern, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.</p> <p>Auswertungen der UE, die gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem unabhängigen DMC geprüft.</p> <p>Alle sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden während der gesamten Studie regelmäßig erfasst.</p> <p>Per Protokoll wurde Krankheitsprogression nicht als UE gewertet, außer wenn diese schwerer ausfiel, als für den Patienten zu erwarten war.</p>

Sicherheit	
	Studie 20120310 Nicht erhoben
Bewertung	<u>Operationalisierung:</u> Per Protokoll wurde Krankheitsprogression nicht als UE gewertet, außer wenn diese schwerer ausfiel, als für den Patienten zu erwarten war. Aus diesem Grunde wurden viele Todesfälle aufgrund von Krankheitsprogression nicht als UE assoziiert gewertet. Es ist unklar, ob die Erfassung von SUE regelhaft Krankheitsprogression beinhaltet. <u>Validität:</u> Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt. <u>Patientenrelevanz:</u> Sicherheit ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.

2.5.4 Statistische Methoden

Studie MT103-211

Die Fallzahlbestimmung für den primären Wirksamkeitsendpunkt Rate CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab basierte auf dem Simon-2-Stufen-Minimax-Design. Dabei wird für die erste Stufe der Studie eine mindestens erforderliche Anzahl an Patienten definiert, die den primären Endpunkt erreichen müssen. Andernfalls wird die Studie nicht fortgesetzt. Wird die vordefinierte Anzahl erreicht, startet die zweite Stufe der Studie, in der weitere Patienten eingeschlossen werden. In der vorliegenden Studie wurde darüber hinaus per Protokolländerung eine weitere Stufe (Extensionsstufe) eingeführt. Diese wurde wiederum nur unter der Voraussetzung gestartet, dass eine mindestens erforderliche Anzahl an Patienten in der zweiten Stufe den primären Endpunkt erreicht hatten. Als Grund für die Protokolländerung wurde die hohe Variabilität der vorangegangenen Therapien und Komorbiditäten bei den bis zur Änderung eingeschlossenen Patienten angegeben. Eine größere Fallzahl sollte eine bessere Datenlage für die Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit ermöglichen.

In den Simon-Stufen 1 und 2 wurde eine geplante Fallzahlgröße von 61 behandelten Patienten (29 in Stufe 1 und 32 in Stufe 2) benötigt, um mit einer Power von 80 % und mit einem einseitigen α von 2,5 % die Nullhypothese zu testen, dass das wahre CR / CRh nach 2 Behandlungszyklen 20 % oder weniger im Vergleich mit 36 % in der Alternativhypothese ist. Die Studie sollte in Stufe 1 angehalten werden, wenn weniger als 7 von 29 Patienten CR / CRh nach 2 Behandlungszyklen erreicht hatten. Wenn innerhalb von zwei Therapiezyklen mit Blinatumomab bei mindestens 19 von 61 Patienten CR / CRh beobachtet wurde, wurde die Nullhypothese abgelehnt und Stufe 3 der Rekrutierung eingeleitet. Der Einschluss von Patienten in die dritte Stufe sollte beendet werden, sobald 140 Patienten in allen drei Stufen der Studie eine Therapie mit Blinatumomab begonnen hatten oder wenn der 50ste Patient eine Therapie mit CTM5 im ersten Therapiezyklus begonnen hatte, je nachdem was später eintrat. Entsprechend konnte die Gesamtanzahl an Patienten in der Studie mindestens 140 oder maximal 190 betragen.

Die primäre Analyse des primären Endpunkts basierte auf der Auswertung der Patienten in allen drei Stufen mit $H_0: \pi \leq 30\%$. Bei einer Erfolgsrate von 45 % würde die Stichprobengröße von 140 damit ausreichen, um mit 96 % Power die H_0 -Hypothese abzulehnen, bei einem Fehler 1. Art von 2,5 %.

In einer vierten per Protokolländerung eingeführten Stufe der Studie sollten etwa weitere 30 Patienten eingeschlossen werden. An Patienten in dieser Kohorte sollten zusätzlich MRT- und neurologische Untersuchungen durchgeführt werden. Die Auswertung dieser 4. Stufe ist noch nicht erfolgt. Die geplante Fallzahlgröße in den Stufen 1 bis 4 der Studie ist Abbildung 1 zu entnehmen.

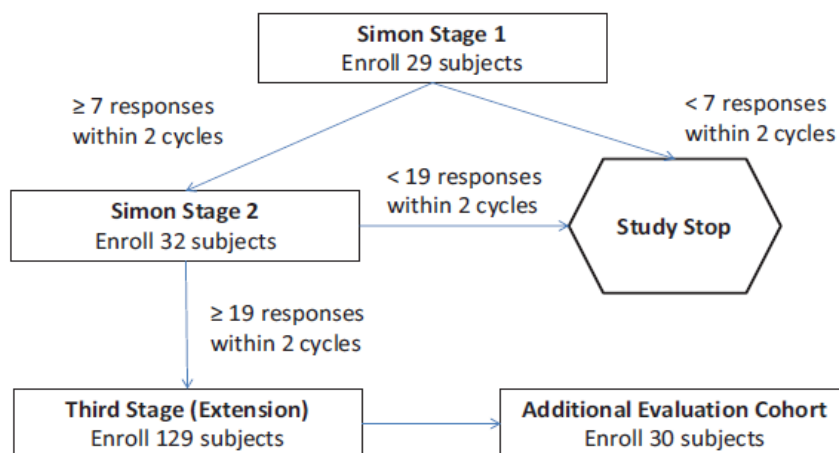


Abbildung 1: Geplante Fallzahl im Simon-2-Stufen Minimax-Design mit Extension und zusätzlicher Kohorte in Studie MT103-211

In der ersten Stufe des Simon-2-Stufen Minimax-Designs wurden 29 Patienten eingeschlossen. Es erreichten 10 Patienten den primären Endpunkt. Daraufhin wurden in der zweiten Stufe weitere 37 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen erreichten 17 CR / CRh nach 2 Behandlungszyklen. Insgesamt erreichten während der Stufen 1 und 2 entsprechend 27 von 66 Patienten (41 %) den primären Endpunkt. Daraufhin wurde die dritte Stufe eingeleitet, in der weitere 123 Patienten eingeschlossen wurden. In einer vierten Stufe wurden nochmal 36 Patienten zur Analyse von ZNS-Symptomen eingeschlossen.

Die primäre Analyse basierte auf dem primären Analyse-Set (PAS). Dieses beinhaltet Patienten der ersten drei Stufen der Studie, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhalten hatten.

Das vollständige Analyse-Set (FAS) bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Infusion von Blinatumomab erhalten hatten. In der vorliegenden Auswertung der Studie MT103-211 waren PAS und FAS identisch. Alle Auswertungen zur Sicherheit wurden auf Basis des FAS mit Daten-Cut-off zum 10. Oktober 2013 durchgeführt. SUE und zum Tode führende UE wurden über den Cut-off hinaus, bis zum 30. März 2014 berichtet.

Als Sensitivitätsanalyse der Wirksamkeitsendpunkte wurden zusätzlich Auswertungen des Efficacy-Sets (EFS) und des Per-Protocol-Sets (PPS) durchgeführt. Das EFS umfasste

Patienten, die mindestens eine Blinatumomab-Infusion erhalten haben (PAS) und bei denen mindestens eine Auswertung des Ansprechens (Response) nach Beginn der Behandlung verfügbar war. Das PPS umfasste Patienten aus dem EFS, bei denen keine wesentliche Protokollverletzung vorlag.

Die Anteile der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, wurden mittels exaktem 95%-KI berechnet. Mortalitätsendpunkte und alle Ereigniszeitanalysen wurden mit Kaplan-Meier-Schätzern berechnet. Patienten, für die Werte zum Ansprechen innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen fehlten, wurden in der PAS als Non-Responder ausgewertet.

Studie 20120310

Die erwartete Präzision der Schätzung des CRsg-Anteils wurde mit der Formel $1,96 \times 0,5 / (\text{Studiengröße})^{1/2}$ als Approximation für die halbe Breite des Konfidenzintervalls berechnet. Bei 2.200 Patienten könnte der CR Anteil damit mit einer Präzision von $\pm 2,1 \%$ geschätzt werden. In Abbildung 2 ist die Präzision der Schätzungen für den CR-Anteil in Abhängigkeit verschiedener Stichprobengrößen dargestellt.

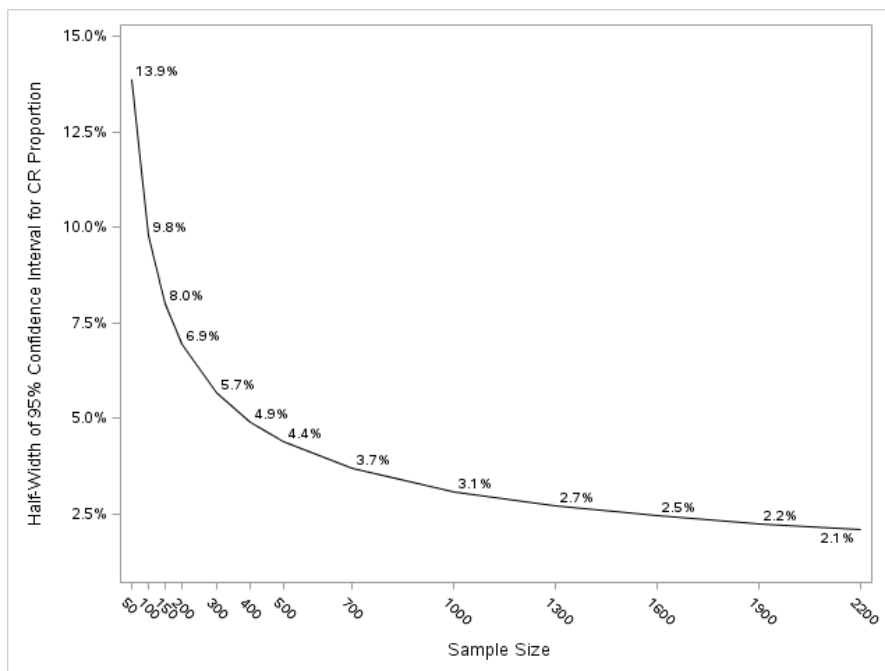


Abbildung 2: Präzision der Schätzungen für den CR-Anteil in Abhängigkeit verschiedener Stichprobengrößen in Studie 20120310

Im primären Analyseset waren 694 Patienten für die Auswertung des CR und 1.112 Patienten für die Auswertung des Gesamtüberlebens verfügbar. Entsprechend Abbildung 2 ist unter der Voraussetzung, dass die zugrundeliegende Approximation angemessen ist, bei einem Analyseset mit einer Stichprobengröße von 700 eine Präzision der Schätzung des Anteils an CR von $\pm 3,7 \%$ zu erwarten. Bei einer Stichprobengröße von 1.000 liegt die Präzision bei $\pm 3,1 \%$.

Schätzungen aller Endpunkte wurden stratifiziert nach Alter und Linie der Salvage-Therapie. Die Strata-spezifischen Schätzer wurden entsprechend der Verteilung des Alters und der Linie

der Salvage-Therapie in der Studie MT103-211 gewichtet um einen adjustierten Vergleich bezüglich Alter und Linie der Salvage-Therapie zwischen der historischen Kontrolle und den Patienten der Studie MT103-211 zu ermöglichen. Es ergaben sich 6 Strata durch die zwei Charakteristika:

- Alter <35 Jahre, r/r mit alloHSZT in der Vorgeschichte
- Alter <35 Jahre, keine alloHSZT in der Vorgeschichte und im ersten Rezidiv bzw. in erster Salvage
- Alter <35 Jahre, keine alloHSZT in der Vorgeschichte und im zweiten oder weiteren Rezidiv bzw. in zweiter oder weiterer Salvage
- Alter ≥35 Jahre, r/r mit alloHSZT in der Vorgeschichte
- Alter ≥35 Jahre, keine alloHSZT in der Vorgeschichte und im ersten Rezidiv bzw. in erster Salvage
- Alter ≥35 Jahre, keine alloHSZT in der Vorgeschichte und im zweiten oder weiteren Rezidiv bzw. in zweiter oder weiterer Salvage

Für jede der 6 Strata wurde der Anteil und das exakte 95%-KI der Patienten berechnet, die CRsg erreichten. Der Anteil in allen Strata wurde in einem gepoolten Schätzer kombiniert, wobei jedes Stratum entsprechend der Verteilung in der Studie MT103-211 gewichtet wurde. Für den gepoolten Schätzer wurde ein 95%-KI mittels Bootstrapping berechnet. Mortalität wurde mit Kaplan-Meier-Schätzern adjustiert für jedes Stratum analog zur Auswertung des CRsg berechnet. Auch die Berechnung des Anteils der Patienten, die eine alloHSZT erhielten, erfolgte adjustiert.

Fehlende Werte für das Datum der Salvage-Therapie wurden durch das Datum des Rezidivs vor Salvage-Therapie ersetzt.

Für Patienten, die bereits mehrere Linien Salvage-Therapie durchlaufen hatten, wurden jeweils die Daten der letzten Salvage-Therapie als primäre Analyse herangezogen. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Outcome-Daten untersucht, die in Zusammenhang mit der ersten Salvage-Therapie standen. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse waren mit den Ergebnissen der primären Analyse vergleichbar. Subgruppenanalysen wurden für verschiedene geografische Regionen (EU; US), Datum der initialen Diagnose (1990-1999; ab 2000), Geschlecht, Alter (18-34; 35-54; ≥ 55), Linie der Salvage-Therapie (in erster Salvage; in zweiter oder weiterer Salvage) und vorherige alloHSZT (ja; nein) durchgeführt.

Die Vergleiche zwischen den Ergebnissen der Studie MT103-211 und der historischen Kontrollstudie 20120310 wurden deskriptiv durchgeführt.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 8 wird der Patientenfluss in der Studie MT103-211 bis zum Datenschnitt am 10. Oktober 2013 dargestellt.

Tabelle 8: Patientenfluss in Studie MT103-211

Patienten der Studie MT103-211 ¹⁾	PAS/FAS (N=189) n (%)
Kernstudie noch nicht abgeschlossen	2 (1,1)
5 Therapiezyklen durchlaufen ²⁾	10 (5,3)
Weniger als 5 Therapiezyklen durchlaufen	177 (93,7)
Gründe für das Beenden der Therapie vor Beendigung 5 durchlaufender Zyklen	
Ärztliche Entscheidung	46 (24,3)
In Zusammenhang mit HSZT ³⁾	30 (15,9)
Nicht in Zusammenhang mit HSZT	16 (8,5)
Voranschreiten der Erkrankung	43 (22,8)
Unerwünschtes Ereignis	32 (16,9)
Rezidiv	23 (12,2)
Ausbleiben der Wirksamkeit	14 (7,4)
Tod	7 (3,7)
Abbruch durch den Patienten	7 (3,7)
Protokollverletzung	2 (1,1)
Andere Gründe	3 (1,6)
Studie fortlaufend	72 (38,1)
Studie beendet	117 (61,9)
Gründe für das Beenden der Studie	
Studie bis zum geplanten Studienende vollständig durchlaufen (Ende der Follow-up-Periode erreicht)	0 (0,0)
Tod	115 (60,8)
Lost-to-Follow-up	1 (0,5)
Abbruch durch den Patienten	1 (0,5)

¹⁾ Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs am 10.10.2013.

²⁾ Patienten konnten bis zu 5 aufeinanderfolgende Zyklen von Blinatumomab innerhalb der Kernstudienzeit erhalten, davon bis zu 2 in der initialen Therapie und, sofern nach 2 Zyklen der primäre Endpunkt (CR / CRh) erreicht wurde, bis zu 3 weitere als Konsolidierungstherapie.

³⁾ Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab für allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) infrage kamen, konnten diese durchführen, statt weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie zur erhalten.

Abkürzungen: FAS = Full-Analysis-Set, HSZT = Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, PAS = Primary-Analysis-Set

In der vorliegenden Auswertung der Studie MT103-211 waren die PAS- und die FAS-Populationen identisch (N=189). In der EFS wurden 172 Patienten und in der PPS 167 Patienten betrachtet. Der häufigste Grund für den Ausschluss von Patienten aus der PPS war das Vorliegen von < 10 % Blasten im Knochenmark zum Screening (10/189 Patienten [5,3 %]).

Insgesamt durchliefen 5,3 % der Patienten (10 von 189) 5 Zyklen der Therapie mit Blinatumomab. Gründe für das Beenden der Therapie vor Ablauf von 5 Zyklen waren vornehmlich ärztliche Entscheidungen (24,3 %) und das Voranschreiten der Erkrankung (22,8 %). Die ärztlichen Entscheidungen zum Beenden der Therapie standen bei 30 Patienten (15,9 %) in Zusammenhang mit der Entscheidung, eine HSZT vorzubereiten. Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs hatten 117 von 189 Patienten (61,9 %) die Studie beendet, 115 (60,8 %) aufgrund von Tod. Da der erste Patient im Januar 2012 eingeschlossen worden war, hatte zum Cut-off im Oktober 2013 kein Patient die geplante Follow-up-Periode von 3 Jahren durchlaufen.

Alle Patienten erhielten mindestens eine Infusion mit Blinatumomab und 51,9 % (98/189) der Patienten begannen einen zweiten Zyklus mit Blinatumomab während der Kernstudie. Bis zum Daten-Cut-off hatten zwei Patienten in der Follow-up-Phase ein Re-Treatment mit der Studienmedikation begonnen. In Tabelle 9 wird die Anzahl der Patienten mit 1–5 Behandlungszyklen in der Kernstudie bzw. mit Re-Treatment während der Follow-up-Periode dargestellt.

Tabelle 9: Anzahl der Behandlungszyklen während der Kernstudie und Re-Treatment während der Follow-up-Periode in Studie MT103-211

Behandlungszyklus	PAS/FAS (N=189) n (%)
Zyklus 1	189 (100,0)
Zyklus 2	98 (51,9)
Zyklus 3	43 (22,8)
Zyklus 4	22 (11,6)
Zyklus 5	12 (6,3)
Re-Treatment ¹⁾	2 (1,1)
Re-Treatment Zyklus 1	2 (1,1)

¹⁾ Patienten, bei denen ein hämatologisches Rezidiv der B-Vorläufer-ALL während der Follow-up-Periode auftrat (mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung), konnten eine erneute Behandlung mit Blinatumomab erhalten.

Abkürzungen: FAS = Full-Analysis-Set, PAS = Primary-Analysis-Set

Die mediane Dauer der gesamten Infusionsperiode (ausgeschlossen Re-Treatment) war 42,2 Tage (1–150 Tage). Bei 68,3 % der Patienten (129/189) wurde die Therapie unterbrochen. Die häufigsten Gründe waren UE (23,8 %) und technische Gründe (z. B. Probleme mit der Pumpe) (7,4 %).

In Tabelle 10 werden die Baselinecharakteristika der Patienten der Studie MT103-211 dargestellt. Das mediane Alter betrug 39 Jahre. Mehr als die Hälfte der Patienten war männlich (63,0 %) und von weißer ethnischer Herkunft (85,8 %). Die Anteile der Patienten aus Europa und den Vereinigten Staaten waren vergleichbar (50,3 vs. 49,7 %). Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten hatte bereits eine oder mehrere Salvage-Therapien erhalten (79,8 %). Eine vorangegangene alloHSZT war bei 33,9 % der Patienten durchgeführt worden. Die mediane Dauer zwischen erster Remission und erstem Rezidiv betrug etwa 8 Monate. Zu Studienbeginn hatte ein Großteil der Patienten über 50 % Blasten im Knochenmark (68,8 %) und eine niedrige ANC (Median: 1,08 pro $10^9/l$, Spanne: 0,0 bis 21,8 pro $10^9/l$) sowie eine niedrige Thrombozytenzahl (Median: 42,0 pro $10^9/l$, Spanne: 2,0 bis 496,0 pro $10^9/l$).

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie MT103-211 zur Baseline

MT103-211	MT103-211 (N=189)
<i>Alter (Jahre), Median (min–max)</i>	39,0 (18–79)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>	
18 ≤ 35	90 (47,6)
35 ≤ 55	46 (24,3)
55 ≤ 65	28 (14,8)
≥ 65	25 (13,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
männlich	119 (63,0)
weiblich	70 (37,0)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>	
Kaukasier/weiß	145 (85,8)
Asiatisch	6 (3,6)
Schwarze / Afroamerikaner	7 (4,1)
Indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen	1 (0,6)
Hawaiianische / andere Pazifik-Insulaner	1 (0,6)
Andere	9 (5,3)
nicht erfasst	20
<i>Region, n (%)</i>	
Europa	95 (50,3)
USA	94 (49,7)
<i>B-Vorläufer ALL-Subtypen, n (%)</i>	
C-ALL	42 (26,8)
Pre-B-ALL	97 (61,8)
Pro-B-ALL	18 (11,5)
nicht erfasst	32

MT103-211	MT103-211 (N=189)
<i>Anzahl vorheriger Rezidive, n (%)</i>	
0	16 (8,5)
1	107 (56,6)
2	46 (24,3)
> 2	20 (10,6)
<i>Einschlusskriterien für Krankheitsstadium erfüllt, n (%)</i>	
Primär refraktär	16 (8,5)
Rezidiv ≤ 12 Monate nach alloHSZT	39 (20,6)
In erster Salvage nach erster Remissionsdauer von ≤ 12 Monaten	23 (12,2)
In zweiter oder höherer Salvage-Therapie	108 (57,1)
Keine Kriterien erfüllt	3 (1,6)
<i>Vorangegangene alloHSZT und vorherige Rezidive, n (%)</i>	
Vorangegangene alloHSZT	64 (33,9)
Keine vorausgehende alloHSZT, kein vorheriges Rezidiv	16 (8,5)
Keine vorausgehende alloHSZT, 1 vorheriges Rezidiv	84 (44,4)
Keine vorausgehende alloHSZT, 2 vorherige Rezidive	22 (11,6)
Keine vorausgehende alloHSZT, > 2 vorherige Rezidive	3 (1,6)
<i>Dauer seit vorheriger alloHSZT (Monate), Median (min–max)</i>	9,69 (3,3–40,2)
<i>Anzahl vorangegangener Salvage-Therapien, n (%)</i>	
Keine vorangegangene Salvage-Therapie	38 (20,1)
1 vorangegangene Salvage-Therapie	77 (40,7)
2 vorangegangene Salvage-Therapie	42 (22,2)
> 2 vorangegangene Salvage-Therapie	32 (16,9)
<i>Dauer seit initialer Diagnose n (%), Median (min–max)</i>	16,59 (1,9–249,0)
<i>Dauer zwischen erster Remission und erstem Rezidiv (Monate), Median (min–max)</i>	7,77 (1,7–11,7)
<i>Dauer seit letztem Rezidiv (Monate), Median (min–max)</i>	1,38 (0,1–56,8)
<i>Dauer zwischen erster alloHSZT und darauf folgendem Rezidiv (Monate), Median (min–max)</i>	7,41 (0,5–65,1)
<i>Ausgangswert der ANC ($10^9/l$), Median (min–max)</i>	1,08 (0,0–21,8)
<i>Hämoglobin zu Studienbeginn (g/l), Median (min–max)</i>	100,00 (70,0–143,0)
<i>Absolute Leukozyten ($10^9/l$), Median (min–max)</i>	2,90 (0,1–112,5)
<i>Ausgangswert der Thrombozytenzahl ($10^9/l$), Median (min–max)</i>	42,0 (2,0–496,0)
<i>Blasten im Knochenmark nach Auswertung des zentralen Labors (%), Median (min–max)</i>	81,0 (2,0–99,0)
<i>Ausgangswert der Blasten im Knochenmark nach Auswertung des zentralen Labors, n (%)</i>	
< 10 %	10 (5,3)
10 % - < 50 %	49 (25,9)
≥ 50 %	130 (68,8)

MT103-211	MT103-211 (N=189)
<i>Therapielinien, n (%)</i>	
Initialtherapie	189 (100,0)
In erster Salvage	151 (79,9)
In zweiter Salvage	74 (39,2)
In höherer Salvage	32 (16,9)

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie, alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, ANC: Absolute Neutrophilenzahl

In Tabelle 11 werden die Baselinecharakteristika der Patienten der historischen Vergleichsstudie 20120310 dargestellt. Das mediane Alter der Patienten betrug 35 Jahre. Mehr als die Hälfte der Patienten war männlich (57,7 %) und in erster Salvage (67,5 %). Eine vorangegangene alloHSZT hatten 16,6 % der Patienten erhalten. Ein Anteil von 67,9 % der Patienten wurde während bzw. nach dem Jahr 2000 mit r/r ALL diagnostiziert.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie 20120310 zur Baseline

Studie 20120310	20120310 (N=1.139)
Alter (Jahre), Median	35,0
Altersgruppe (Jahre), n (%)	
18 ≤ 35	542 (47,6)
35 ≤ 55	436 (38,3)
55 ≤ 65	117 (10,3)
≥ 65	44 (3,9)
Geschlecht, n (%)	
männlich	657 (57,7)
weiblich	482 (42,3)
Region, n (%)	
EU	829 (72,8)
Vereinigte Staaten (USA)	310 (27,2)
Vorangegangene Therapielinien, n (%)	
In erster Salvage	763 (67,5)
In zweiter oder höherer Salvage	370 (32,5)
Vorangegangene alloHSZT, n (%)	
Ja	189 (16,6)
Nein	932 (81,8)
Refraktär zur vorangegangenen Behandlung, n (%)	
Ja	142 (12,5)
Nein	995 (87,4)
Jahre der Diagnose, n (%)	
1990 bis 1999	366 (32,1)
2000 oder später	773 (67,9)

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

Die Studiengruppen lieferten Daten für 1.139 Patienten zu CRsg und / oder OS. Für die gewichtete Analyse standen aus diesem Patientenpool noch 1.112 Patienten für die Auswertung von OS und 694 Patienten für CRsg zur Verfügung.

Die Baselinecharakteristika waren im Wesentlichen gleich für die Patienten, für die CRsg vorlag im Vergleich zum gesamten Patientenpool der Studie 20120310. Jedoch befanden sich im Patientenpool der 807 Patienten, für die Daten zu CRsg vorlagen, mehr Patienten in einer zweiten oder höheren Salvage als in der Gesamtpopulation von 1.139 (46 vs. 32 %). Zudem lagen prozentual für den Patientenpool, für den CRsg Daten mitgeteilt worden waren, im Vergleich zur Gesamtpopulation mehr Daten aus den USA vor (38 vs. 27 %) und weniger aus der EU (62 vs. 73 %).

Im Vergleich zu Studie MT103-211 waren die Patienten in Studie 20120310 etwas jünger, vor allem die Kohorte der 35 bis ≤ 55-Jährigen war stärker besetzt (38,3 vs. 24,3 %). Weniger Patienten in der Studie 20120310 hatten bereits eine alloHSZT erhalten im Vergleich zur Studie MT103-211 (16,6 vs. 33,9 %). Die Auswertungen der Endpunkte in der Studie 20120310 wurden jedoch nach Alter (< 35 und ≥ 35 Jahre) und Vortherapie adjustiert, so dass

durch die Ungleichheit dieser Baselinecharakteristika keine erhebliche Verzerrung erwartet wird.

Die Daten der historischen Kontrollstudie wurden mehrheitlich in europäischen Studienzentren gesammelt, während in der Studie MT103-211 Patienten gleichermaßen häufig in Studienzentren in den USA und Europa rekrutiert wurden.

2.6.2 Mortalität

Tabelle 12: Gesamtüberleben in Studie MT103-211 und in Studie 20120310

Studie	Blinatumomab				Salvage-Therapie			
	N	n (%) verstorben	Medianes Überleben (Monate) [95%-KI] ¹⁾	Min–Max (Monate)	N	n (%) verstorben	Medianes Überleben (Monate) [95%-KI] ^{1),2)}	Min–Max (Monate)
MT103-211 (PAS)	189	116 (61,4)	6,1 [4,2; 7,5]	0,2–17,8	-	-	-	-
20120310	-	-	-	-	1.112	n.a.	3,3 [2,8; 3,6]	n.a.

¹⁾ KI anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet

²⁾ Das Ergebnis wurde nach den Anteilen in den sechs Strata durch die Kombination von Alter und vorangegangenen Therapielinien in Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n.a.: nicht angegeben, PAS: Primäres Analyse-Set

In Studie MT103-211 waren bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 116 der 189 Patienten (61,4 %) im PAS verstorben. Das mediane OS lag bei 6,1 Monaten, bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,8 Monaten (95%-KI: [7,1;12,0]). Die Ein-Jahres-Überlebenschance betrug 27,9 % (95%-KI: [20,3;36,1]).

Die Patienten in Studie 20120310 erreichten ein medianes OS von 3,3 Monaten, die Ein-Jahres-Überlebenschance lag bei 15 % (95%-KI: [13;18]).

Tabelle 13: Gesamtüberleben in Studie MT103-211 in Abhängigkeit vom Ansprechen, bestimmt zum Zeitpunkt Tag 36 und Tag 77 (Landmark-Analyse)

MT103-211	N	n (%) verstorben	Medianes Überleben (Monate) [95%-KI] ¹⁾	Min–Max (Monate)
Tod jeglicher Ursache ab Tag 36 (Ende des ersten Behandlungszyklus plus eine Woche)				
CR / CRh	60	22 (36,7)	11,2 [7,8;n.b.]	1,2–16,7
Non-Responder	101	71 (70,3)	3,0 [2,4;4,0]	0,1–16,1
Tod jeglicher Ursache ab Tag 77 (Ende des zweiten Behandlungszyklus plus eine Woche)				
CR / CRh	79	27 (34,2)	9,9 [6,8;n.b.]	0,3–15,3
Non-Responder	50	36 (72,0)	2,7 [1,6;4,5]	0,0–14,7

¹⁾ KI anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet

Abkürzungen: CR: Komplette Remission, CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar, PAS: Primäres Analyse-Set

Patienten, die bis zu Tag 36 bzw. 77 ein CR / CRh erreicht hatten, hatten ein höheres medianes Überleben als Patienten, die ein solches Ansprechen nicht erreicht hatten (11 bzw. 10 Monate im Vergleich zu jeweils 3 Monaten) (Tabelle 13).

2.6.3 Morbidität

CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen

Tabelle 14: Anteil Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen in Studie MT103-211 bzw. CRsg in Studie 20120310

Studie	Blinatumomab		Salvage-Therapie	
	N	n (%) [95%-KI] ¹⁾	N	n (%) [95%-KI] ¹⁾
Anteil Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (MT103-211) bzw. CRsg unter Salvage-Therapie (20120310)				
Studie MT103-211 (PAS)	189	81 (42,9) [35,7;50,2]	-	-
Studie 20120310	-	-	694	168 (24,2) [20;27]
Anteil Patienten mit CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab				
Studie MT103-211 (PAS)	189	63 (33,3) [26,7; 40,5]	-	-
Anteil Patienten mit CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab				
Studie MT103-211 (PAS)	189	18 (9,5) [5,7;14,6]	-	-

¹⁾ KI mithilfe des exakten Fisher Tests berechnet.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission, CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung, CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren, KI: Konfidenzintervall, PAS: Primäres Analyse-Set

Insgesamt erreichten 81 (42,9 %) der Patienten den primären Endpunkt, 63 (33,3 %) ein CR und 18 (9,5 %) ein CRh innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen. 24,2 % der Patienten in der historischen Kontrolle hatten unter Salvage-Therapie ein CRsg erreicht (Tabelle 14).

Von den Non-Respondern innerhalb der ersten 2 Zyklen der Therapie mit Blinatumomab hatten 14,3 % (27/189) der Patienten einen Krankheitsprogress und 21,7 % (41/189) wiesen kein Ansprechen auf die Therapie auf. Für 9,5 % (18/189) lagen keine Daten zum Ansprechen vor. Die verbleibenden 22 Patienten erreichten den Endpunkt blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark (17/189) oder eine partielle Remission (5/189). Die Ergebnisse in EFS und PPS waren vergleichbar.

Tabelle 15: Dauer bis zur CR / CRh innerhalb der Kernstudienzeit in Studie MT103-211

Studie MT103-211 (PAS)	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ¹⁾	Min–Max (Monate)
Dauer bis zur CR / CRh	189	82 ²⁾ (43,4)	2,3 [1,7;2,3]	0,2–3,8
Dauer bis zur CR	189	67 ³⁾ (35,4)	2,5 [2,3;4,1]	0,2–8,7

¹⁾ KI anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

²⁾ Ein Patient, der während der ersten zwei Zyklen kein CR / CRh aber ein hämatologisches Ansprechen erreicht hatte, erhielt entgegen der Vorgaben im Studienprotokoll weiterhin Blinatumomab und erreichte ein CR nach Zyklus 3. Dies erklärt die Abweichung zu Tabelle 14.

³⁾ 3 Patienten, die innerhalb der ersten 2 Zyklen ein CRh erreicht hatten, erreichten im weiteren Verlauf der Kernstudie ein CR. Ein weiterer Patient, der während der ersten zwei Zyklen kein CR / CRh aber ein hämatologisches Ansprechen erreicht hatte, erhielt entgegen der Vorgaben im Studienprotokoll weiterhin Blinatumomab und erreichte ein CR nach Zyklus 3.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission, CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung, KI: Konfidenzintervall, PAS: Primäres Analyse-Set

Im Median wurde das CR / CRh nach 2,3 Monaten bzw. ein CR nach 2,5 Monaten erreicht (Tabelle 15).

Tabelle 16: Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) in Studie MT103-211

Studie MT103-211 (PAS)	N ¹⁾	n (%)	Median (Monate) [95%-KI] ²⁾	Min–Max (Monate)
Hämatologisches Rezidiv	82	37 (45,1)	6,7 [5,1;n.b.]	0,1–16,5

¹⁾ Anzahl der Patienten, die innerhalb der Kernstudienzeit den primären Endpunkt erreicht hatten.

²⁾ KI anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht berechenbar, PAS: Primäres Analyse-Set

Die mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv nach Erreichen einer Remission betrug 6,7 Monate (Tabelle 16).

Bis zum Daten-Cut-off war ein Patient (1,2 %) in Remission (CR / CRh) verstorben und 37 von 82 Patienten (45,1 %) hatten ein Rezidiv. 37 Patienten (45,1 %) hatten zum Daten-Cut-off die Studie in Remission beendet und wurden zensiert. 7 Patienten (8,5 %) waren aus anderen Gründen verstorben und wurden für die Auswertung zensiert.

Die Auswertung eines hämatologischen Rezidivs wurde zusätzlich separat für die Patienten durchgeführt, die als bestes Ansprechen innerhalb der Kernstudienzeit ein CR erreicht hatten und für die Patienten, die als bestes Ansprechen ein CRh erreicht hatten. Die mediane Zeit bis zu einem hämatologischen Rezidiv lag für Patienten mit CR als bestes Ansprechen bei 7,4 Monaten (95%-KI: [4,8;n.e.]) verglichen mit 6,1 Monaten (95%-KI: [1,2;6,2]) für Patienten, die ein CRh als bestes Ansprechen erreicht hatten.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind vergleichbar mit der primären Auswertung.

Anteil der Patienten mit MRD-Ansprechen (MRD-Negativität)

Tabelle 17: MRD-Ansprechrates innerhalb von 2 Behandlungszyklen in Studie MT103-211

Studie MT103-211 (PAS)	N	n (%) [95 %-KI]¹⁾
Anteil der Patienten mit MRD-Ansprechen	189	65 (34,4) [27,6;41,6]
Anteil der Patienten mit komplettem MRD-Ansprechen	189	53 (28,0) [21,8;35,0]

1) Das KI wurde mithilfe des exakten Fisher-Tests berechnet.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MRD: Minimale Resterkrankung, PAS: Primäres Analyse-Set

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 34,4 % (65/189) der Patienten ein MRD-Ansprechen (Nachweisgrenze < 10⁻⁴ bzw. weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen) und 28,0 % (53/189) ein komplettes MRD-Ansprechen (keine nachweisbaren leukämischen Zellen) (Tabelle 17). Für 8 Patienten lagen keine MRD Daten vor, diese gingen in der Auswertung als Non-Responder ein. Die Sensitivitätsanalysen in EFS und PPS sind mit der primären Analyse vergleichbar.

Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden

Tabelle 18: Anteil der Patienten mit alloHSZT nach erreichtem Ansprechen in Studie MT103-211 und in Studie 20120310

Studie	Blinatumomab		Salvage-Therapie	
	N	n (%) [95%-KI]¹⁾	N	n (%) [95%-KI]¹⁾
Studie MT103-211 (PAS)	189	32 ²⁾ (16,9) [11,9;23,1]	-	-
Studie 20120310			808	71 ³⁾ (7,0) [5,0;9,0]

¹⁾ Das KI wurde mithilfe des exakten Fisher Tests berechnet.

²⁾ Anzahl der Patienten, die nach zwei Zyklen Blinatumomab eine CR / CRh erreichten (81 Patienten) und eine alloHSZT, ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation vor der HSZT, erhielten.

³⁾ Patienten in CRsg, die nach Salvage-Therapie eine alloHSZT erhalten haben (gewichtete Analyse).

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, CR: Komplette Remission, CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung, CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren, KI: Konfidenzintervall, PAS: Primäres Analyse-Set

Patienten aus der Studie MT103-211, die für eine alloHSZT geeignet waren, waren jene, die den primären Endpunkt CR / CRh innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen erreicht hatten. Dies waren 81 Patienten. Von diesen erhielten 32 Patienten eine alloHSZT während der Blinatumomab-induzierten Remission ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation vor alloHSZT (39,5 %; 32/81; 95%-KI: [28,8;51,0]). Von den 63 Patienten, die ein CR innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen erreicht hatten, erhielten 44,4 % (28/63; 95%-KI: [31,9;57,5]) eine alloHSZT und von den Patienten, die ein CR innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen

erreicht hatten erhielten 22,2 % (4/18; 95%-KI: [6,4;47,6]) eine alloHSZT. Von den Patienten, die den primären Endpunkt erreicht hatten, hatten 52 Patienten zuvor noch keine alloHSZT erhalten. Von diesen 52 Patienten erhielten 27 eine alloHSZT (51,9 %) nach Blinatumomab-induzierter Remission.

In der Studie 20120310 hatten 71 Patienten nach Erreichen der CRsg eine alloHSZT erhalten (7 % [5;9]).

Insgesamt erhielten 48/189 (25,4 %) der Patienten eine alloHSZT nach Blinatumomab, davon 32 (16,9%) in Remission nach Erreichen des primären Endpunkts ohne weitere anti-leukämische Medikation vor alloHSZT. Ein Patient erhielt eine alloHSZT nach Erreichen des primären Endpunkts mit weiterer anti-leukämischer Medikation. 5 von 189 Patienten (2,6 %) erhielten alloHSZT nach Erreichen eines blastenfreien hypoplastischen oder aplastischen Knochenmarks innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen, wovon 4 Patienten weitere anti-leukämische Medikation nach der Therapie mit Blinatumomab erhalten hatten. 10 Patienten erhielten eine alloHSZT ohne eine Remission erreicht oder gehalten zu haben. 5 dieser Patienten hatten ein Rezidiv nach Erreichen des Primären Endpunkts unter Blinatumomab und erhielten HSZT nach weiterer anti-leukämischer Medikation und 5 Patienten waren refraktär auf Blinatumomab und erhielten HSZT nach weiterer anti-leukämischer Medikation.

Tabelle 19: 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in Studie MT103-211

Studie MT103-211 (PAS)	N	n (%) verstorben	Median (Monate) [95%-KI]¹⁾	Min–Max (Monate)	Mortalitätsrate bis zu 100 Tage nach alloHSZT (%)²⁾ [95%-KI]¹⁾
100-Tage-Mortalität nach alloHSZT	32	9 (28,1)	n.b. [4,2;n.b.]	0,0–12,1	11,3 [0,0;23,4]

¹⁾ KI anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

²⁾ Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 100 Tagen nach erfolgter alloHSZT zu versterben, berechnet anhand der Kaplan-Meier-Methode.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht bestimmbar, PAS: Primäres Analyse-Set

Die Analyse der 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT wurde für alle Patienten erfasst, die eine alloHSZT erhielten, während sie sich in einer Blinatumomab-induzierten Remission befanden. Von den 32 Patienten verstarben 9 Patienten innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation (28,1 %). Die Überlebenswahrscheinlichkeit bis zu 100 Tage nach alloHSZT lag bei 88,7 %.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit EFS und PPS sind für den Endpunkt Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden und 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT konsistent zur primären Analyse.

2.6.4 Subgruppenanalysen

Eine Übersicht über Endpunkte, zu denen Subgruppenanalysen durchgeführt wurden und zu Subgruppenmerkmalen findet sich in Tabelle 2. Da in der Studie MT103-211 keine Vergleichsgruppe zur Verfügung steht, waren Interaktionstests nicht durchführbar. Die wesentlichen Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden vom pU deskriptiv basierend auf Forest Plots oder tabellarisch dargestellt. Für Subgruppenmerkmale wurde ein Subgruppeneffekt abgeleitet, sofern das Konfidenzintervall einer Subgruppe nicht mit den Konfidenzintervallen der restlichen Subgruppen überlappte. Subgruppeneffekte wurden nur beschrieben, sofern dieses Kriterium erfüllt war. Aufgrund der geringen Fallzahlen für den Endpunkt Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv, wird die Subgruppenanalyse für diesen Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, es zeigten sich hier aber konsistente Effekte innerhalb der Subgruppen und im Vergleich zu den Subgruppenanalysen der folgenden Endpunkte.

Gesamtüberleben

Bei Patienten, die zu Studienbeginn $< 50\%$ Blasten aufwiesen, zeigte sich ein längeres medianes Gesamtüberleben als bei Patienten, die zu Studienbeginn $\geq 50\%$ Blasten aufwiesen (9,0 Monate [7,0 bis 12,4] vs. 4,1 Monate [3,1 bis 6,1]). Patienten mit einer höheren Thrombozytenzahl ($\geq 100 \times 10^9/l$) zu Studienbeginn hatten ein längeres medianes Überleben als Patienten mit geringerer (< 50 bzw. 50 bis < 100) Thrombozytenzahl (14,6 Monate [9,0 bis n.b.] vs. 3,9 [2,6 bis 4,7] bzw. 8,0 [3,7 bis n.b.]). Patienten, die die Therapie aufgrund eines UE unterbrachen, wiesen ein längeres medianes OS auf als Patienten, die die Therapie abbrachen bzw. weder abbrachen noch unterbrachen (7,7 vs. 1,6 vs. 6,5 Monate).

CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen

Patienten, die zu Studienbeginn $< 50\%$ Blasten aufwiesen, erreichten häufiger eine CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab als Patienten, die zu Studienbeginn $\geq 50\%$ Blasten aufwiesen (72,9 % [43/59] vs. 29,2 % [38/130]). Patienten mit einer höheren Thrombozytenzahl ($\geq 100 \times 10^9/l$) zu Studienbeginn erreichten im Vergleich zu Patienten, mit < 50 bzw. 50 bis $< 100 \times 10^9/l$ Thrombozyten zu Studienbeginn, häufiger den primären Endpunkt (73,0 % [27/37] vs. 33,6 % [36/107] bzw. 40,0 % [18/45]). Der Anteil der Patienten, der den primären Endpunkt erreichte, war in der Subgruppe der Patienten mit Behandlungsunterbrechung aufgrund eines UE höher als bei Patienten, die die Behandlung abbrachen bzw. weder einen Abbruch noch eine Unterbrechung hatten (65,3 % [32/49] vs. 11,8 % [4/34] bzw. 42,5 % [45/106]). Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl in der Subgruppe der Patienten mit Abbruch aufgrund von UE können die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nicht als valide angesehen werden. Die Subgruppenunterschiede für Patienten, die ein CR innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen erreicht hatten oder die ein CR während des gesamten Studienzeitraums erreicht hatten, sind vergleichbar mit denen für Patienten, die ein CR oder ein CRh innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen erreicht hatten.

In der historischen Kontrollstudie 20120310 unterschied sich in den Subgruppenanalysen das Ansprechen CRsg vor allem hinsichtlich der Linie der Salvage-Therapie (36 % in erster Salvage vs. 17 % in zweiter oder höherer Salvage) und hinsichtlich der Art der Chemotherapie (7 % bei Monotherapie vs. 31 % bei Kombinationstherapie und 32 % bei anderer Therapie).

MRD Ansprechrate

Patienten, die zu Studienbeginn < 50 % Blasten aufwiesen, erreichten häufiger ein MRD-Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen als Patienten, die zu Studienbeginn \geq 50 % Blasten aufwiesen (61,0 % [36/59] vs. 22,3 % [29/130]). Das Gleiche gilt für das komplette MRD Ansprechen.

2.6.5 Sicherheit

Die folgenden Angaben zur Sicherheit basieren auf der Auswertung der Ereignisse, die zwischen der ersten Infusion von Blinatumomab bis 30 Tage nach Ende der letzten Infusion auftraten, bis zum Daten-Cut-off am 10. Oktober 2013.

Tabelle 20: Überblick über UE in Studie MT103-211

Studie MT103-211	MT103-211 (N=189) n (%)
UE	188 (99,5)
UE von CTCAE Grad \geq 3	155 (82,0)
SUE	121 (64,0)
SUE von CTCAE Grad \geq 3	105 (55,6)
Therapieunterbrechung aufgrund UE	63 (33,3)
Therapieabbruch aufgrund UE	34 (18,0)
Tod aufgrund UE	28 (14,8)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, SUE: schwerwiegende UE, UE Unerwünschte Ereignisse

Für 188 (99,5 %) der mit Blinatumomab behandelten Patienten wurde ein UE berichtet (Tabelle 20). Die am häufigsten aufgetretenen UE nach Systemorganklasse (SOC) waren allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle (84,7 %). Die häufigsten Preferred Terms (PT) waren Pyrexie (113 Patienten [59,8 %]), Kopfschmerz (65 Patienten [34,4 %]), febrile Neutropenie (53 Patienten [28 %]) und peripheres Ödem (49 Patienten [25,9 %]) (Tabelle 21).

Tabelle 21: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in Studie MT103-211

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	MT103-211 (N=189) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	119 (63,0)
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	115 (60,8)
Febrile Neutropenie	53 (28,0)
Anämie	38 (20,1)
Neutropenie	33 (17,5)
Thrombozytopenie	21 (11,1)
Leukopenie	19 (10,1)
Erkrankungen des Immunsystems	33 (17,5)
Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)	22 (11,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	104 (55,0)
Hypokaliämie	45 (23,8)
Hypomagnesiämie	25 (13,2)
Hyperglykämie	24 (12,7)
verminderter Appetit	19 (10,1)
Psychische Störungen	68 (36,0)
Schlaflosigkeit	29 (15,3)
Erkrankungen des Nervensystems	120 (63,5)
Kopfschmerzen	65 (34,4)
Tremor	33 (17,5)
Schwindel	26 (13,8)
Augenerkrankungen	30 (15,9)
Herzkrankungen	35 (18,5)
Gefäßerkrankungen	57 (30,2)
Hypotonie	23 (12,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	79 (41,8)
Husten	35 (18,5)
Gastrointestinale Erkrankungen	124 (65,6)
Übelkeit	46 (24,3)
Obstipation	39 (20,6)
Diarrhöe	34 (18,0)
Bauchschmerzen	32 (16,9)
Erbrechen	25 (13,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	72 (38,1)
Hautausschlag	22 (11,6)
Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	101 (53,4)
Rückenschmerzen	26 (13,8)
Schmerzen in den Extremitäten	21 (11,1)
Arthralgie	20 (10,6)
Knochenschmerzen	19 (10,1)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	MT103-211 (N=189) n (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25 (13,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle	160 (84,7)
Pyrexie	113 (59,8)
Periphere Ödeme	49 (25,9)
Schüttelfrost	29 (15,3)
Fatigue	29 (15,3)
Brustschmerzen	20 (10,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	41 (21,7)

Bei 155 (82,0 %) der Patienten trat ein UE von mindestens CTCAE-Grad ≥ 3 auf (Tabelle 20): 38 % Grad 3, 30 % Grad 4 und 15 % Grad 5. Die höchste Inzidenz von CTCAE-Grad ≥ 3 UE trat im SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems auf (94 Patienten [49,7 %]). Die häufigsten (≥ 10 %) CTCAE-Grad ≥ 3 UE (PT) waren febrile Neutropenie (48 Patienten [25,4 %]), Neutropenie (30 Patienten [15,9 %]) und Anämie (27 Patienten [14,3 %]).

Bei 63 (33,3 %) der Patienten führte ein UE zur Therapieunterbrechung (Tabelle 20). Die höchste Inzidenz von UE, die zu Therapieunterbrechungen führten, trat in der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. Die häufigsten UE, die zu Therapieunterbrechungen führten (PT), waren Desorientiertheit (8 Patienten [4,2 %]), Tremor (5 Patienten [2,6 %]), Enzephalopathie und Neurotoxizität (jeweils 4 Patienten [2,1 %]).

Bei 34 Patienten (18,0 %) führte ein UE zum endgültigen Abbruch der Therapie (Tabelle 20). Die höchste Inzidenz von UE, die zum Abbruch der Therapie führten, trat im SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (10 Patienten [5,3 %]). Die häufigsten UE (> 1 Patient), die zum Abbruch der Therapie führten (PT), waren Sepsis (4 Patienten [2,1 %]), Enzephalopathie (3 Patienten [1,6 %]) und ALL, erhöhte AST, erhöhte alkalische Phosphatase, Krankheitsprogression, Desorientiertheit, Kopfschmerz, Muskelschwäche und respiratorische Insuffizienz (jeweils 2 Patienten [1,1 %]).

Für 121 (64,0 %) der mit Blinatumomab behandelten Patienten wurde bis zum Daten-Cut-off ein SUE berichtet (Tabelle 20). Die häufigsten SUE nach SOC waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (60 Patienten [31,7 %]), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Erkrankungen des Nervensystems (jeweils 29 Patienten [15,3 %]) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle (26 Patienten [13,8 %]). Die häufigsten PT (> 5 %) waren febrile Neutropenie (16 Patienten [8,5 %]) und Pyrexie (11 Patienten [5,8 %]). Pneumonie war das am häufigsten berichtete SUE von CTCAE-Grad ≥ 3 (5 Patienten [2,6 %] Grad 3; jeweils 2 Patienten [1,1 %] Grad 4 und 5).

Per Protokoll wurde Krankheitsprogression nicht als UE gewertet, außer wenn diese schwerer ausfiel, als für den Patienten zu erwarten war. Aus diesem Grunde wurden viele Todesfälle aufgrund von Krankheitsprogression nicht als UE assoziiert gewertet. Bei 28 Patienten (14,8 %) führte ein UE zum Tod (Tabelle 20). Am häufigsten führten UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Tode (17 Patienten [9 %]). Darunter wurde

Sepsis als häufigstes Ereignis bei 4 Patienten (2,1 %) berichtet. Die zum Tode führenden Ereignisse, die vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurden, waren Escherichia Sepsis, Sepsis und Candida Infektion. Nach dem Daten-Cut-off bis zum 30. März 2014, verstarben weitere 15 Patienten aufgrund eines UE, davon am häufigsten aufgrund von Krankheitsprogression (3 Patienten).

UE von besonderem Interesse, die nach Therapiebeginn auftraten, waren nach Angaben des pU neurologische Ereignisse (51,9 %), Infektionen (63,0 %), Infusionsreaktionen (28,6 %), CRS (12,7 %), Tumorlyse-Syndrom (4,2 %), Medikationsfehler (3,2 %), erhöhte Leberenzymwerte (27,5 %), Neutropenie und febrile Neutropenie (42,9 %), verringertes Immunglobulin (11,1 %) und Kapillarlecksyndrom (0,5 %).

Neurologische Ereignisse

Bis zum Daten-Cut-off traten im FAS insgesamt 237 neurologische Ereignisse bei 98 von 189 Patienten (51,9 %) auf. Die häufigsten UE (PT) waren Tremor (33 Patienten [17,5 %]) und Schwindel (26 Patienten [13,8 %]). Die häufigsten SUE (PT) waren Verwirrtheit, Tremor und Enzephalopathie (jeweils 5 Patienten [2,6 %]). Bei 9 Patienten (4,8 %) waren neurologische Ereignisse Ursache für einen Therapieabbruch. Es gab keine neurologischen Ereignisse des CTCAE-Grades 5. Bei 73 (74,5 %) der 98 Patienten konnte das UE erfolgreich gelöst werden. Bei 24 Patienten (24,5 %) ließ sich das UE nicht erfolgreich therapieren.

Infektionen

Bis zum Daten-Cut-off traten im FAS insgesamt 252 Ereignisse bei 119 von 189 Patienten (63,0 %) auf. Die häufigsten UE (PT) waren Pneumonie (18 Patienten [9,5 %]), Sepsis (13 Patienten [6,9 %]) und Infektionen der oberen Atemwege (10 Patienten [5,3 %]). SUE wurden für 31,7 % der Patienten (60 Patienten) berichtet. Die häufigsten SUE (PT) waren Pneumonie und Sepsis (jeweils 9 Patienten [4,8 %]). Bei 69 der 119 Patienten (58,0 %), die eine Infektion erlebten, konnte das UE erfolgreich behandelt werden, bei 30 Patienten (25,2 %) ließ sich das UE nicht lösen. Für 3 Patienten (2,5 %) war der Outcome unbekannt. 17 der 189 Patienten (9,0 %) verstarben an einer Infektion.

Infusionsreaktionen

Bis zum Daten-Cut-off traten im FAS insgesamt 72 Ereignisse bei 54 von 189 Patienten (28,6 %) auf. Die häufigsten UE (PT) waren Pyrexie (42 Patienten [22,2 %]), Hypotonie (4 Patienten [2,1 %]) und CRS (5 Patienten [2,6 %]). Bei 2 Patienten (1,1 %) traten SUE auf. Sieben Patienten (3,7 %) hatten Infusionsreaktionen von CTCAE-Grad 3. Infusionsreaktionen erforderten keinen Therapieabbruch. Ebenfalls verstarb kein Patient aufgrund einer Infusionsreaktion.

CRS

Bis zum Daten-Cut-off traten im FAS insgesamt 33 Ereignisse bei 24 von 189 Patienten (12,7 %) auf. Alle CSR-Ereignisse wurden als in Zusammenhang mit der Blinatumomab-Therapie stehend berücksichtigt. CSR erforderte keinen Therapieabbruch. Ebenfalls verstarb kein Patient aufgrund von CSR. Am häufigsten trat ein CRS (19 von 24) innerhalb der ersten sieben Tage des ersten Zyklus auf. Bei 21 der 24 Patienten (87,5 %), die ein CRS erlebten,

konnte das UE erfolgreich behandelt werden, bei 3 Patienten (12,5 %) ließ sich das UE nicht lösen.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Bis zum Daten-Cut-off traten im FAS insgesamt 8 Ereignisse bei 8 von 189 Patienten (4,2 %) auf. TLS erforderte bei keinem Patienten einen Therapieabbruch und führte nicht zum Tod. Drei Patienten (1,6 %) hatten TLS von Grad 3 CTC. Bei 6 der 8 Patienten (75 %), die ein TLS erlebten, konnte das UE erfolgreich behandelt werden, bei 2 Patienten (25 %) ließ sich das UE nicht lösen. Zwischen dem 11. Oktober 2013 und 30. März 2014 wurde eine SUE TLS-Ereignis für eine Person berichtet.

Medikationsfehler

Bis zum Daten-Cut-off traten im FAS bei 6 von 189 Patienten (3,2 %) Medikationsfehler auf. Dazu zählen Überdosierung (5 Ereignisse [2,6 %]) und versehentliche Überdosierung (2 Ereignisse [1,1 %]). Medikationsfehler erforderten keinen Therapieabbruch. Ebenfalls verstarb kein Patient.

Erhöhte Leberenzymwerte

Erhöhte Leberenzymwerte traten bei 27,5 % der Patienten (52/189) auf. Die häufigsten PT waren erhöhte ALT (24 Ereignisse [12,7 %]), erhöhte AST (21 Ereignisse [11,1 %]) und erhöhte Bilirubin-Werte (15 Ereignisse [7,9 %]). Bei 26 der 52 Patienten (50,0 %), die erhöhte Leberenzymwerte aufwiesen, konnte das UE erfolgreich behandelt werden, bei 25 Patienten (48,0 %) ließ sich das UE nicht lösen. Für einen Patienten (2,0 %) war der Outcome unbekannt. Kein Ereignis des CTCAE-Grades 5 wurde dokumentiert.

Neutropenie und febrile Neutropenie

Bis zum Cut-off lag die Inzidenz von Neutropenie-Ereignissen bei 42,9 % (81/189). Die häufigsten PT waren febrile Neutropenie (53 Ereignisse [28,0 %]) und Neutropenie (33 Ereignisse [17,5 %]). Kein Ereignis des CTCAE-Grades 5 wurde dokumentiert.

Verringertes Immunglobulin

Bis zum Cut-off lag die Inzidenz von verringertem Immunglobulin bei 11,1 % (21/189). Bei 2 der 21 Patienten (9,5 %), die verringertes Immunglobulin aufwiesen, konnte das UE erfolgreich behandelt werden, bei 18 Patienten (85,7 %) ließ sich das UE nicht lösen. Für einen Patienten (4,8 %) war der Outcome unbekannt. Kein Ereignis des CTCAE-Grades 5 wurde dokumentiert.

Kapillarlecksyndrom

Bis zum Cut-off lag die Inzidenz von verringertem Immunglobulin bei 0,5 % (1/189). Das Ereignis des CTCAE-Grades 4 wurde als schwerwiegend und in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft. Das Ereignis konnte erfolgreich behandelt werden.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Blinatumomab

Blinatumomab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph-), rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Die Dosierungsempfehlung entspricht 9 µg/Tag an den ersten sieben Behandlungstagen und 28 µg/Tag in den darauffolgenden Behandlungstagen.

Die Population der Zulassungsstudie stimmt mit der Zulassungspopulation laut Fachinformation im Wesentlichen überein [1]. Die Patienten in der Zulassungsstudie hatten ein frühes Rezidiv, definiert als ein Rezidiv nach weniger als 12 Monaten nach vorangegangener Induktions- oder Salvage-Therapie. Zugelassen ist Blinatumomab für alle Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs. Wirksamkeitsdaten zu Blinatumomab bei Patienten mit spätem Rezidiv werden in der post-approval safety registry Studie (20150136) erhoben, in der der Einschluss von etwa 40 Patienten mit spätem Rezidiv erwartet wird.

Blinatumomab erhielt von der EMA eine conditional approval unter der Voraussetzung, dass weitere Daten zum Umfang der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen einer konfirmatorischen, vergleichenden Phase-III-Studie vorgelegt würden. Hierzu werden bis zum 31. März 2017 die Daten aus der derzeit laufenden, randomisierten, offenen Phase-III-Studie 00103311 (TOWER) erwartet, in der die Wirksamkeit von Blinatumomab im Vergleich zur Standard-Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL untersucht wird.

3.2 Design und Methodik der Zulassungsstudie MT103-211

Die Zulassung von Blinatumomab basiert auf der Studie MT103-211. Es handelt sich dabei um eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL.

Patienten konnten bis zu 5 aufeinanderfolgende Zyklen von Blinatumomab innerhalb der Kernstudienzeit erhalten, davon bis zu 2 in der initialen Therapie und, sofern nach 2 Zyklen der primäre Endpunkt komplette Remission oder komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CR / CRh) erreicht wurde, bis zu 3 weitere als Konsolidierungstherapie. Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab für allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) infrage kamen, konnten diese durchführen, statt weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie zur erhalten.

Patienten mit spätem Rezidiv nach mehr als 12 Monaten im Anschluss an eine vorangegangene Induktions- oder Salvage-Therapie sowie Patienten mit aktiver oder zurückliegender Erkrankung des zentralen Nervensystems waren aus der Studie ausgeschlossen.

Die Studie wurde im Simon-2-Stufen-Minimax-Design mit einer dritten Stufe (Extensionsstufe) und einer vierten Stufe zur weitergehenden Analyse von ZNS-Symptomen durchgeführt. Für

die vorliegende Version des klinischen Studienberichts wurden Daten für Patienten der ersten 3 Stufen (N=189) berichtet.

Das mediane Alter der in MT103-211 eingeschlossenen Patienten betrug 39 Jahre. Jeweils 50 % der Patienten stammten aus Europa und den Vereinigten Staaten. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten hatte bereits eine oder mehrere Salvage-Therapien erhalten (80 %). Eine vorangegangene alloHSZT war bei 34 % der Patienten durchgeführt worden. Zu Studienbeginn hatte ein Großteil der Patienten über 50 % Blasten im Knochenmark (69 %).

Bei der Studie MT103-211 handelt es sich um eine einarmige Studie. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab wurden zusätzlich Daten von 1.139 Patienten mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL aus der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 als Vergleichswerte herangezogen. In die Studie 20120310 wurden retrospektive Daten aus Datenbanken von ALL-Studiengruppen in Europa (Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Polen, Großbritannien, Tschechien) und den USA einbezogen. Die Einschlusskriterien für die Studie 20120310 waren mit den Einschlusskriterien für die Zulassungsstudie MT103-211 vergleichbar. Auf Basis des primären Analysesets mit 1.139 Patienten wurde eine gewichtete Analyse durchgeführt, um die Daten der Studie 20120310 entsprechend Alter und Linie der Salvage-Therapie bezüglich der Patienten in der Studie MT103-211 zu adjustieren.

Da es sich bei der Studie MT103-211 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Die Gegenüberstellung der Endpunkte aus der Studie MT103-211 und der historischen Kontrollstudie 20120310 wird als nicht ausreichend adjustierter, retrospektiver Vergleich gewertet. Zwar wurde hinsichtlich der Parameter Alter und Linie der Salvage-Therapie adjustiert. Für andere mögliche Einflussgrößen wie z. B. Region, Zeitraum der Diagnose (z. B. vor und nach 2000), Art der Salvage-Therapie und Schwere der Erkrankung (z. B. Blasten im Blut, peripheres Blutbild) wurde nicht adjustiert, obwohl diese zumindest teilweise erhoben wurden. Es ergibt sich daraus ein Verzerrungspotenzial, das in Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden kann. Eine mit einer Randomisierung vergleichbare Datenqualität wurde nicht erreicht.

3.3 Wirksamkeit

Mortalität

In Studie MT103-211 waren bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 116 der 189 Patienten (61 %) verstorben. Das mediane OS lag bei 6,1 Monaten, bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,8 Monaten (95%-KI [7,1;12,0]). Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 27,9 % (95%-KI [20,3;36,1]). Patienten, die bis zum Tag 36 (Ende des ersten Therapiezyklus plus eine Woche) bzw. 77 (Ende des zweiten Therapiezyklus plus eine Woche) ein CR / CRh erreicht hatten, hatten ein höheres medianes Überleben als Patienten, die ein solches Ansprechen nicht erreicht hatten (11 bzw. 10 Monate im Vergleich zu jeweils 3 Monaten).

Die Patienten in Studie 20120310 erreichten ein medianes OS von 3,3 Monaten, die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 15 % (95%-KI [13;18]). Die Mortalitätsrate wurde

nicht angegeben. Wie bereits oben beschrieben, wird die Gegenüberstellung der Endpunkte aus der Studie MT103-211 und der historischen Kontrollstudie 20120310 als nicht ausreichend adjustierter, retrospektiver Vergleich gewertet.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Neben Mortalität wurde kein weiterer Endpunkt zur Analyse der Wirksamkeit von Blinatumomab als patientenrelevant eingestuft. Der pU hatte über Mortalität hinaus den primären Endpunkt CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen (einschließlich der Dauer bis zum Erreichen dieses Endpunkts, der Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv [Dauer des Ansprechens] und des blastenfreien hypoplastischen oder aplastischen Knochenmarks) sowie die MRD-Ansprechrates und den Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden (einschließlich der 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT) zur Bestimmung des Zusatznutzens von Blinatumomab herangezogen. Der primäre Endpunkt und die Endpunkte MRD-Ansprechrates und Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden, wurden als nicht patientenrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

81 von 189 Patienten (43 %) erreichten den primären Endpunkt. Die mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv nach Erreichen einer Remission betrug 6,7 Monate. Bis zum Daten-Cut-off hatten 37 der Patienten (45 %), die den primären Endpunkt erreicht hatten, ein Rezidiv. MRD-Negativität erreichten 34 % (65/189) der Patienten innerhalb von zwei Behandlungszyklen. Von den 81 Patienten, die den primären Endpunkt erreicht hatten, erhielten 32 Patienten eine alloHSZT. Von diesen 32 Patienten verstarben 9 Patienten innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation (28 %).

Die Subgruppenanalysen zeigten keine unerwarteten Unterschiede je nach Subgruppenmerkmal. Patienten mit einer geringeren Krankheitslast zur Baseline (< 50 % Blasten, Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$) zeigten bessere Ergebnisse in den Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten.

Die Ergebnisse wurden mit historischen Daten aus der Studie 20120310 verglichen. Aus oben genannten Gründen wird dieser Vergleich als nicht ausreichend adjustiert gewertet. Der EMA liegen über diesen nach Alter und Linie der Salvage-Therapie adjustierten Vergleich hinaus Daten für CR und Gesamtüberleben aus einer Propensity Score Analyse mittels Inverse Probability of Treatment Weights (sIPTW) vor. In dieser Analyse wurde anhand von 8 Kovariaten adjustiert: Alter, Geschlecht, Dauer seit der initialen Diagnose, Region, vorherige alloHSZT, Anzahl an Salvage-Therapien, primär refraktär und erste Salvage, refraktär zur letzten Salvage. Das Hazard Ratio (HR) und 95 %-KI lag für die Analyse des Gesamtüberlebens bei 0,64 [0,39; 1,06].

Der EMA liegt darüber hinaus eine Meta-Analyse vor, in der der Anteil an Patienten mit CR und Gesamtüberleben bei erwachsenen Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL untersucht wurde. Die Meta-Analyse wurde aus einem systematischen Review aus 24 publizierten, englischsprachigen Studien mit insgesamt 2 622 Patienten erstellt, die Daten zu Outcomes bei erwachsenen Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL berichteten. Für die Analyse des Gesamtüber-

lebens lagen 18 Studien vor. Für Patienten, die gemessen anhand bestimmter Kovariate (u. a. Alter, Geschlecht, Dauer der Remission, Ort des Rezidivs) mit der Population der Studie MT103-211 übereinstimmten, lag das mediane Gesamtüberleben bei 3,9 Monaten [3,0 bis 4,7] im Vergleich zu 6,1 Monaten in der Studie MT103-211.

Insgesamt kann die Wirksamkeit von Blinatumomab aufgrund der unsicheren, unkontrollierten Datenlage nicht abschließen bewertet werden.

3.4 Lebensqualität

Lebensqualität wurde weder in der Zulassungsstudie noch in weiteren, vom pU vorgelegten Unterlagen, erhoben.

3.5 Sicherheit

Für 188 (99,5 %) der mit Blinatumomab behandelten Patienten wurde ein UE berichtet. Die am häufigsten aufgetretenen UEs nach Systemorganklasse (SOC) waren allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle (84,7 %). Die häufigsten Preferred Terms (PT) waren Pyrexie (113 Patienten [59,8 %]), Kopfschmerz (65 Patienten [34,4 %]), febrile Neutropenie (53 Patienten [28 %]) und peripheres Ödem (49 Patienten [25,9 %]).

Bei 155 (82,0 %) der Patienten trat ein UE von mindestens CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Die häufigsten (≥ 10 %) CTCAE-Grad ≥ 3 UE (PT) waren febrile Neutropenie (48 Patienten [25,4 %]), Neutropenie (30 Patienten [15,9 %]) und Anämie (27 Patienten [14,3 %]).

Bei 63 (33,3 %) der Patienten führte ein UE zur Therapieunterbrechung, dabei am häufigsten aufgrund von Desorientiertheit (8 Patienten [4,2 %]), Tremor (5 Patienten [2,6 %]), Enzephalopathie und Neurotoxizität (jeweils 4 Patienten [2,1 %]).

Bei 34 Patienten (18,0 %) führte ein UE zum endgültigen Abbruch der Therapie. Die häufigsten UE (> 1 Patient), die zum Abbruch der Therapie führten (PT), waren Sepsis (4 Patienten [2,1 %]), Enzephalopathie (3 Patienten [1,6 %]) und ALL, erhöhte AST, erhöhte Alkalische Phosphatase, Krankheitsprogression, Desorientiertheit, Kopfschmerz, Muskelschwäche und respiratorische Insuffizienz (jeweils 2 Patienten [1,1 %]).

Für 121 (64,0 %) der mit Blinatumomab behandelten Patienten wurde bis zum Daten-Cut-off ein SUE berichtet. Die häufigsten PT (> 5 %) waren dabei febrile Neutropenie (16 Patienten [8,5 %]) und Pyrexie (11 Patienten [5,8 %]). Pneumonie war das am häufigsten berichtete SUE von CTCAE-Grad ≥ 3 (5 Patienten [2,6 %] Grad 3; jeweils 2 Patienten [1,1 %] Grad 4 und 5).

Bei 31 Patienten (16,4 %) führte ein UE zum Tod. Per Protokoll wurde Krankheitsprogression nicht als UE gewertet, außer wenn diese schwerer ausfiel, als für den Patienten zu erwarten war. Aus diesem Grunde wurden viele Todesfälle aufgrund von Krankheitsprogression nicht als UE assoziiert gewertet. Die häufigsten UE, die zum Tode führten, waren nach SOC

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (17 Patienten [9 %]). Darunter wurde Sepsis als häufigstes Ereignis bei 4 Patienten (2,1 %) berichtet.

UE von besonderem Interesse, die nach Therapiebeginn auftraten, waren nach Angaben des pU neurologische Ereignisse (51,9 %), Infektionen (63,0 %), Infusionsreaktionen (28,6 %), Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) (12,7 %), Tumorlyse-Syndrom (4,2 %), Medikationsfehler (3,2 %), erhöhte Leberenzymwerte (27,5 %), Neutropenie und febrile Neutropenie (42,9 %), verringertes Immunglobulin (11,1 %) und Kapillarlecksyndrom (0,5 %).

3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Im Zuge der Bewertung der Sicherheit durch die Zulassungsbehörde wurde darauf hingewiesen, dass Langzeitergebnisse zur Sicherheit von Blinatumomab aus der Studie MT103-211 nur für 12 Patienten vorliegen. Insgesamt hatten nur 10 Patienten 2 Zyklen der initialen Therapie plus weitere 3 Zyklen Konsolidierungstherapie erhalten. Das Risiko, das mit einer Langzeittherapie einhergeht, wurde im Rahmen einer Analyse der UE über die Expositionsdauer ermittelt. Es lag kein Nachweis eines erhöhten Risikos bei längerer Expositionsdauer vor. Allerdings wurde die Validität der Analyse aufgrund der sehr kleinen untersuchten Patientenpopulation als gering eingestuft.

Die EMA bewertet das Sicherheitsprofil von Blinatumomab als konsistent mit dem erwarteten Auftreten unerwünschter Ereignisse in der vorliegenden Population mit einer immunsuppressiven Therapie, mit Ausnahme einer ungewöhnlichen Anzahl an UE aus den Bereichen Erkrankungen des Nervensystems und Medikationsfehler [5]. Für diese beiden UE wurde auch seitens der FDA eine besondere Warnung ausgegeben. Die FDA macht darüber hinaus auf ein hohes Risiko für das CRS aufmerksam [15].

Auf der Grundlage der verfügbaren Informationen über das Sicherheitsprofil von Blinatumomab empfiehlt die EMA die vorübergehende oder endgültige Unterbrechung der Therapie mit Blinatumomab im Falle von schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) Ereignissen des CRS, des Tumorlyse-Syndroms, bei neurologischer Toxizität, bei erhöhten Leberenzymwerten und bei anderen klinisch relevanten Toxizitäten (EPAR). Die EMA empfiehlt die Hospitalisierung der Patienten für die ersten 9 Tage des ersten Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus. Für Patienten mit früherer oder bestehender ZNS-Pathologie wird eine Hospitalisierung von mindestens den ersten 14 Tagen des ersten Zyklus und den ersten 2 Tagen des zweiten Zyklus empfohlen.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Blincyto[®] (Wirkstoff: Blinatumomab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. März 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/003731/WC500198228.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003731/WC500198228.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab (Blincyto[®]) soll durch in der Therapie von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Blinatumomab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph-), rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Die Nutzenbewertung von Blinatumomab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie MT103-211. Es handelt sich dabei um eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde nur der Endpunkt Mortalität für die Analyse der Wirksamkeit und der Endpunkt Sicherheit als patientenrelevant betrachtet. Lebensqualität wurde nicht erhoben. Das mediane OS lag bei 6,1 Monaten, bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,8 Monaten (95 %-KI [7,1 bis 12,0]).

Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 27,9 % (95%-KI [20,3;36,1]).

Die EMA bewertet das Sicherheitsprofil von Blinatumomab als konsistent mit dem erwarteten Auftreten unerwünschter Ereignisse in der vorliegenden Population mit einer immunsuppressiven Therapie, mit Ausnahme einer ungewöhnlichen Anzahl an UE aus den Bereichen Erkrankungen des Nervensystems und Medikationsfehler [5].

Insgesamt können Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab aufgrund der unsicheren, unkontrollierten Datenlage nicht abschließend bewertet werden.

Referenzen

1. **AMGEN.** Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: BLINCYTO 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2015. [Zugriff. URL: <http://www.amgen.de>.
2. **Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al.** Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009;113(1):4153-4162.
3. **Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al.** Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;107(3):1116-1123.
4. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Akute Lymphatische Leukämie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 02.2012. Berlin (GER): DGHO; 2012. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Assessment report BLINCYTO. EMEA/H/C/003731/0000 [online]. 24. September 2015. London (GBR): EMA; 2015. [Zugriff. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003731/WC500198227.pdf.
6. **Faderl S, O'Brien S, Pui C-H, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al.** Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Concepts and Strategies. *Cancer* 2010;116(5):1165-1176.
7. **Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Feroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al.** UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(6):843-850.
8. **Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C-R, Arnold R, et al.** Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120(9):1868-1876.
9. **Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst H-A, Hüttmann A, et al.** Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(10):2032-2041.
10. **Hölzer D, Arnold R, Bartram CR, Böhme A, Freund M, Ganser A.** Akute lymphatische Leukaemie des Erwachsenen Diagnostik, Risikogruppen und Therapie. *Der Internist* 2002;43:1212-1217.
11. **Imbach P.** Akute lymphatische Leukaemie. In: Imbach P, Kuehne T, Arcedi RJ (Eds). *Kompendium Kinderonkologie*. Heidelberg: Springer 2014. S. 11-31.

12. **Larson RA, Anastasi J.** Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis and Classification. In: Faderl SH, Kantarjian HM, Estey EH (Eds). Hematologic Malignancies: Acute Leukemias. Berlin: Springer; 2008. S. 109-118.
13. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute Lymphoblastic Leukemia. Vers. 2.2015 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2015. [Zugriff: 23.02.2016]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). URL: <http://www.nccn.org/>.
14. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Blinatumomab: Application number: 125557Orig1s000: statistical review(s) [online]. 11.2014. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 01.03.2016]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125557Orig1s000StatR.pdf.
15. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** BLINCYTO™ (blinatumomab). BLA 125557 [online]. 12.03. 2014. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 01.03.2016]. (Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/REMS/Blincyto_2014.12.03_REMS%20full.pdf.