

# 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. September 2017

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	7
1 Einführung .....	8
2 Nutzenbewertung .....	10
2.1 Fragestellung.....	10
2.2 Zulassungsbegründende Studien und Post-Zulassungsstudie.....	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	11
2.4 Studiencharakteristika .....	11
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	18
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte .....	18
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	19
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz .....	22
2.5.4 Statistische Methoden.....	29
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	31
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	32
2.6.2 Mortalität.....	36
2.6.3 Morbidität.....	37
2.6.4 Lebensqualität.....	41
2.6.5 Sicherheit .....	41
2.6.6 Subgruppenanalysen .....	48
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	49
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Blinatumomab.....	49
3.2 Design und Methodik der Studie .....	49
3.3 Wirksamkeit .....	51
3.4 Lebensqualität .....	53
3.5 Sicherheit.....	53
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	56
5 Zusammenfassung der Bewertung .....	57
Referenzen .....	58

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Dosierungsempfehlung für Blinatumomab .....	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie 00103311 (TOWER) .....	11
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention der Studie 00103311 (TOWER).....	16
Tabelle 4:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie 00103311 (TOWER) .....	18
Tabelle 5:	Verzerrungspotential der Studie 00103311 (TOWER) auf Studienebene .....	19
Tabelle 6:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie 00103311 (TOWER) .....	20
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	22
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	22
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität.....	27
Tabelle 10:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	28
Tabelle 11:	Patientenfluss in Studie 00103311 (TOWER) .....	32
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation in Studie 00103311 (TOWER) .....	32
Tabelle 13:	Chemotherapieregime, Dauer der Therapie und Anzahl an Protokollverletzungen in Studie 00103311 (TOWER).....	34
Tabelle 14:	Ergebnisse zur Mortalität in Studie 00103311 (TOWER).....	36
Tabelle 15:	Rücklaufquoten der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30.....	37
Tabelle 16:	Rücklaufquote des Gesamtscores des ALLSS-Fragebogens.....	39
Tabelle 17:	Remission während der ersten beiden Therapiezyklen in Studie 00103311 (TOWER).....	40
Tabelle 18:	Post-Baseline-alloHSZT in Studie 00103311 (TOWER).....	41
Tabelle 19:	Überblick über die UE in Studie 00103311 (TOWER) .....	42
Tabelle 20:	UE mit einer Inzidenz $\geq 10$ % in Studie 00103311 (TOWER) .....	42
Tabelle 21:	UE von besonderem Interesse in Studie 00103311 (TOWER).....	46
Tabelle 22:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) .....	57

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie 00103311 (TOWER) .....37

## Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALLSS	Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
BiTE®	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager)
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRF	Prüfbogen (Case Report Form)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with Partial Hematological Recovery)
CRI	Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit (cerebro-spinal fluid)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
Css	Steady-state-Konzentration (Concentration at steady state)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMC	Data Monitoring Committee
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Survival)
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set)
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FLAG	Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HDMTX	Hochdosiertes Methotrexat (High-dose Methotrexat)
HiDAC	Hochdosiertes Cytarabin (High-dose Cytarabin)
HR	Hazard Ratio
HSZT	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat

KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MW	Mittelwert
N / n	Anzahl
OS	Gesamtüberleben
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
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Standard of Care
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
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 Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Abs. 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 Abs. 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 Abs. 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 Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Abs. 1 Nr. 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 Abs. 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 11. September 2017 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14. Juni 2017 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. September 2017 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 der ALL wird auf 1,28 Fälle pro 100.000 Personen im Jahr geschätzt [16]. 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 [17,20].

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 [20].

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 [16]. 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 [16,20]. 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 [14]. Bei der im Folgenden betrachteten Zielpopulation handelt es sich um Philadelphia-Chromosom-negative (Ph-) Patienten, die die größere Patientengruppe innerhalb der B-Vorläufer ALL darstellen.

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-/Splénomegalie, 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 [14].

Behandlungsstandard bei der rezidierten oder refraktären ALL ist eine Chemotherapie, die sich an verschiedenen Merkmalen der ALL orientiert und subgruppenspezifisch festgelegt wird. Als Ziel wird in Leitlinien das Erreichen einer kompletten Remission mit anschließender Stammzelltransplantation (SZT) beschrieben [14,16].

### 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.

Tabelle 1 ist die Dosierungsempfehlung entsprechend der Fachinformation zu entnehmen [2].

*Tabelle 1: Dosierungsempfehlung für Blinatumomab*

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

<sup>1)</sup> Alle Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges (2-wöchiges) behandlungsfreies Intervall getrennt.

## 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 (Ph-), rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Blinatumomab in der oben genannten Indikation hat bereits eine Nutzenbewertung als Orphan Drug durchlaufen. Die Nutzenbewertung sowie die Beschlussfassung vom 2. Juni 2016 sind auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht [12]. Die Nutzenbewertung basierte auf der einarmigen, multizentrischen, offenen Phase-II-Studie MT103-211 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL. Die Ergebnisse der Studie MT103-211 wurden einer historischen Kontrolle gegenübergestellt (Studie 20120310). Dieser Vergleich wurde als nicht valide eingeschätzt. Aufgrund der unzureichenden Datenlage wurde der Zusatznutzen von Blinatumomab als nicht quantifizierbar bewertet.

Blinatumomab erhielt 2015 von der European Medicines Agency (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 [11]. Da die Ergebnisse dieser weiteren Studie auch für die Nutzenbewertung des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, wurde der G-BA-Beschluss bis zum 15. Juni 2017 befristet [13]. Die folgende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Auswertung dieser neuen Studienergebnisse der Studie 00103311 (TOWER).

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien und Post-Zulassungsstudie

#### Pivotaler Studie

- 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)”. Diese Studie wurde bereits einer Nutzenbewertung unterzogen [12] und ist daher nicht Gegenstand der folgenden Bewertung.

#### 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 rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL, die mit Chemotherapie behandelt wurden.

Diese Studie wurde bereits einer Nutzenbewertung unterzogen [12] und ist daher nicht Gegenstand der folgenden Bewertung.

- 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 rezidivierter 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 der von der Fachinformation abweichenden Dosierungsvorgaben wird die Studie MT103-206 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

### Post-Zulassungsstudie

- 00103311 (TOWER): “A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study).”

## 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Für die nach Ablauf der Befristung erneute Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Blinatumomab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Blinatumomab [1].
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Type II Variation Assessment Report [10,11].
- Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) der Post-Zulassungsstudie 00103311 (TOWER) [4,5,6,7,8].

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Blinatumomab basieren auf der Post-Zulassungsstudie 00103311 (TOWER). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

*Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 00103311 (TOWER)*

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Blinatumomab vs. Standard-of-Care (SOC)-Chemotherapie. Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Blinatumomab- bzw. SOC-Chemotherapie-Gruppe randomisiert. Die Randomisierung war stratifiziert nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorheriger allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloHSZT) (ja vs. nein).

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Die Studie begann mit einer 3-wöchigen Screening- und Prästudienphase. An diese Phase schloss sich die Induktionsphase an, in der die Patienten entweder 2 Zyklen Blinatumomab erhielten (jeweils 6 Wochen pro Zyklus, also insgesamt 12 Wochen; s. zur Intervention Tabelle 3) oder 2 Zyklen SOC-Chemotherapie. Die SOC-Chemotherapie bestand entsprechend des Studienprotokolls aus einer von vier präspezifizierten Optionen, die vom Prüfarzt nach Randomisierung in den SOC-Chemotherapie-Arm bestimmt wurde (s. zur Intervention Tabelle 3). In der anschließenden Konsolidierungsphase konnten Patienten, die ein Ansprechen des Knochenmarks (komplette Remission [CR] oder eine komplette Remission mit partieller (CRh) / unvollständiger Erholung (CRi) des peripheren Blutbildes) in der Induktionsphase erreichten, weitere 3 Zyklen ihrer zugewiesenen Therapie als Konsolidierungstherapie erhalten. An die Konsolidierungsphase schloss sich die Erhaltungsphase an, in der Patienten, die 2 Zyklen Induktionstherapie und 3 weitere Zyklen Konsolidierungstherapie erhalten hatten und die weiterhin ein CR / CRh / CRi aufwiesen, die ihnen zugewiesene Therapie weitere 12 Monate (4 Zyklen Blinatumomab; s. Tabelle 3) erhalten konnten. Die Gabe der Studienmedikation wurde beendet, sobald Patienten eine alloHSZT erhielten, der Prüfarzt den Stopp der Therapie anordnete, die Patienten eine nicht erlaubte Begleitmedikation benötigten, Toxizität oder ein Rezidiv auftrat. Patienten, die kein CR / CRh / CRi in der Induktionsphase erreichten oder die während der Konsolidierungs- oder Erhaltungsphase rezidierten, mussten die Safety-Follow-up-Phase beenden, bevor sie weitere Therapien erhalten durften. Die Safety-Follow-up-Phase bestand aus einer klinischen Visite, die 30 Tage nach der letzten Dosis stattfand. Alle Patienten sollten darüber hinaus im Langzeit-Follow-up beobachtet werden. Im Langzeit-Follow-up wurden die Patienten alle 3 Monate kontaktiert, um den Krankheitszustand zu erfassen. Am Ende jedes Therapiezyklus wurden Untersuchungen des Knochenmarks und hämatologische Untersuchungen durchgeführt.</p> <p>Das Studienende war definiert als Auftreten des 330. Todesfalls (vgl. Kapitel 2.5.4). Die Durchführung von Interimsanalysen war geplant bei Erreichen von 50 % (165) und 75 % (248) der 330 Todesfälle. Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse lag der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter dem präspezifizierten p-Wert, ab dem ein Abbruch der Studie aufgrund von Wirksamkeit laut SAP vorgenommen werden konnte (vgl. zur näheren Erläuterung der Interimsanalysen und Abbruchbedingungen Kapitel 2.5.4). Die Studie wurde daraufhin entsprechend der präspezifizierten Kriterien frühzeitig gestoppt.</p>
<b>Population</b>	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph-) B-Vorläufer ALL, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ refraktär auf die erste Induktionstherapie oder die Salvage-Therapie,</li> <li>○ im unbehandelten ersten Rezidiv nach einer ersten Remissionsdauer &lt; 12 Monate,</li> <li>○ im unbehandelten zweiten oder späteren Rezidiv oder</li> <li>○ im Rezidiv, unabhängig vom Zeitpunkt, nach einer alloHSZT.</li> </ul> </li> <li>• Der Patient hat bereits eine intensive Kombinationschemotherapie in Erstbehandlung oder als nachfolgende Salvage-Therapie der ALL erhalten.</li> <li>• Mehr als 5 % Blasten im Knochenmark.</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2.</li> <li>• Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung.</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnestisch bekannte Malignität außer ALL innerhalb von 5 Jahren vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie mit Ausnahme von: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kurativ behandelte Malignität und keine bekannte aktive Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn und mit einem geringen Rezidivrisiko nach Meinung des behandelnden Arztes,</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ adäquat behandelter Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Nachweis der Erkrankung,</li> <li>○ adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne Nachweis der Erkrankung,</li> <li>○ adäquat behandeltes duktales Mammakarzinom in situ ohne Nachweis der Erkrankung,</li> <li>○ intraepitheliale Neoplasie der Prostata ohne Nachweis eines Prostatakarzinoms.</li> <li>● Diagnostizierte Burkitt-Leukämie nach WHO-Klassifikation.</li> <li>● Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), wie Epilepsie, Krampfanfall in der Kindheit oder im Erwachsenenalter, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom oder Psychose. Ausnahme: eine anamnestisch bekannte Leukämie mit ZNS-Befall und intrathekaler Therapie.</li> <li>● Aktive ALL im ZNS (bestätigt durch Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid, CSF) oder in den Testikeln (ohne klinisches Zeichen).</li> <li>● Isolierte extramedulläre Erkrankung.</li> <li>● Bestehende Autoimmunerkrankung oder anamnestisch bekannte Autoimmunerkrankung mit potentieller ZNS-Beteiligung.</li> <li>● Autologe HSZT innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie.</li> <li>● Allogene HSZT innerhalb von 12 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie.</li> <li>● Jede aktive akute Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), Grad 2 bis 4 gemäß der Glucksberg-Kriterien, oder jede aktive chronische GvHD, die eine systemische Behandlung erfordert.</li> <li>● Jede systemische Therapie gegen GvHD innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie.</li> <li>● Bekannte Ausschlusskriterien bzgl. der SOC-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes (laut Packungsbeilage).</li> <li>● Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie (die intrathekale Chemotherapie und Dexamethason sind erlaubt bis zum Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie). Hinzu kommen alle Patienten, deren Organtoxizität (außer hämatologisch) von einer vorherigen ALL-Behandlung sich nicht bis auf CTCAE-Grad 1 verbessert hat.</li> <li>● Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie.</li> <li>● Immuntherapie (z. B. Rituximab) innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie.</li> <li>● Patient hat zuvor eine Anti-CD19-Therapie erhalten.</li> <li>● Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis-C-Virus (anti-HCV positiv).</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-off waren 468 Patienten für den Einschluss in die Studie gescreent worden und 405 Patienten wurden in die Behandlungsarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Blinatumomab: N=271</li> <li>● SOC: N=134</li> </ul> <p>S. zur Intervention Tabelle 3.</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer:</u> Der erste Studienteilnehmer wurde am 03.01.2014 in die Studie eingeschlossen, der letzte Studienteilnehmer am 25.09.2015. Der Daten-Cut-off der Studie war der 04.01.2016 (2. Interimsanalyse, s. 2.5.4 Statistische Methoden).</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 101 Studienzentren in 21 Ländern (USA [10 Zentren], Österreich [3], Belgien [5], Bulgarien [2], Tschechien [3], Frankreich [7], Deutschland [12], Griechenland [4], Irland [1], Italien [10], Polen [3], Russland [4], Spanien [5], Türkei [5], Vereinigtes Königreich [5], Australien [6], Kanada [2], Israel [5], Südkorea [4], Mexiko [2], Taiwan [3]) durchgeführt. Sponsor der Studie war Amgen Inc.</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS).</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der kompletten Remission (CR) innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, kein Nachweis einer Erkrankung, vollständige Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten &gt; 100.000 pro µl und absolute Neutrophilenzahl (ANC) &gt; 1.000 pro µl).</li> </ul> </li> <li>• Rate der CR / CRh / CRi innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen (als kombinierter Endpunkt) definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CR wie oben.</li> <li>○ CRh: ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, kein Nachweis einer Erkrankung, partielle Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten &gt; 50.000 pro µl und ANC &gt; 500 pro µl).</li> <li>○ CRi: ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, kein Nachweis einer Erkrankung, unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten &gt; 100.000 pro µl oder ANC &gt; 1.000 pro µl).</li> </ul> </li> <li>• Ereignisfreies Überleben (EFS), definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs nach Erreichen einer CR / CRh / CRi oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.</li> </ul> </li> <li>• Dauer der CR.</li> <li>• Dauer der CR / CRh / Cri (kombinierter Endpunkt).</li> <li>• Remission der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MRD-Wert &lt; 10<sup>-4</sup>.</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zu einer 10-Punkte-Reduktion des allgemeinen Gesundheitsstatus gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 oder Tod im Vergleich zum Baseline.</li> <li>• Anteil an Patienten, die nach Therapiebeginn eine alloHSZT erhielten.</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zu einem 10-Punkte-Anstieg der Symptomitems des EORTC QLQ-C30 oder Tod im Vergleich zum Baseline (Verschlechterung um 10 Punkte).</li> <li>• Zeit bis zu einer 10-Punkte-Reduktion der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 oder Tod im Vergleich zum Baseline (Verschlechterung um 10 Punkte).</li> <li>• Zeit bis zu einer Reduktion um 1 Punkt aller individuellen Items des ALLSS-Fragebogens oder Tod im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung um 1 Punkt).</li> <li>• Zeit bis zu einer Reduktion um die halbe Standardabweichung für den Summenscore des ALLSS-Fragebogens oder Tod im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Veränderung vom Baseline der Items und Skalen des EORTC QLQ-C30.</li> <li>• Veränderung vom Baseline der Items und des Summenscores des ALLSS-Fragebogens.</li> <li>• Blinatumomab Steady-state-Konzentration (C<sub>ss</sub>).</li> <li>• Mutation in der Tumor-DANN, um mögliche Resistenzen gegen Blinatumomab vorauszusagen.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<u>Sicherheit:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz unerwünschter Ereignisse.</li> <li>• 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT.</li> <li>• Inzidenz von Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung.</li> <li>• Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter.</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte OS, CR, CR / CRh / CRi und EFS geplant und durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (weiblich, männlich).</li> <li>• Ethnie (genetisch) (Kategorien wurden Abhängig von den Daten post hoc gebildet [weiß vs. asiatisch vs. andere]. Für Ethnien, die weniger als 5 % der Gesamtpopulation ausmachten, war keine Subgruppenanalyse geplant).</li> <li>• Alternative Altersgruppeneinteilungen (&lt; 35 vs. 35 bis 54 vs. 55 bis 64 vs. ≥ 65 Jahre und entsprechend der Stratifizierung &lt; 35 vs. ≥ 35 Jahre).</li> <li>• Anzahl der vorangegangenen Salvage-Therapien (0 vs. 1 vs. ≥ 2 und entsprechend der Stratifizierung ja vs. nein).</li> <li>• Anzahl der vorangegangenen Salvage-Therapien bei Patienten ohne vorangegangene alloHSZT (0 vs. 1 vs. ≥ 2).</li> <li>• Vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).</li> <li>• r/r-Status, sofern adäquate Daten zum Rückfall verfügbar sind (primär refraktär oder eine vorangegangene Remission vs. ≥ 2 vorangegangene Remissionen).</li> <li>• r/r-Status, sofern adäquate Daten zum Rückfall verfügbar sind, bei Patienten ohne vorangegangene alloHSZT.</li> <li>• Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) (&lt; 50 vs. ≥ 50 %).</li> <li>• Thrombozyten zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) (&lt; 50.000 vs. 50.000 bis 100.000 vs. &gt; 100.000 pro µl).</li> <li>• Art der nach Randomisierung gewählten SOC-Chemotherapie.</li> <li>• CD20-Status (positiv vs. negativ).</li> <li>• CD22-Status (positiv vs. negativ).</li> <li>• Region (USA vs. Europa vs. andere Regionen weltweit).</li> </ul>

Änderungen des Studienprotokolls wurden notwendig nach Markteinführung von Blinatumomab in den USA, Mexiko und in Deutschland. Sobald Blinatumomab dort erhältlich war, wurde die Einschreibung in die Studie in diesen Ländern frühzeitig gestoppt, um das Risiko des Cross-Over aus dem Standard-of-Care (SOC)-Chemotherapie-Arm in den Blinatumomab-Arm zu reduzieren.

Das Originalprotokoll wurde am 27. Juli 2013 veröffentlicht. Insgesamt gab es 4 Protokoll-Amendments und zwar am 15. September 2014, 10. März 2015, 9. September 2015 und 20. April 2016. Die Protokolländerungen beinhalteten keine die Nutzenbewertung beeinflussenden Änderungen. Der SAP vom 11. November 2013 wurde einer Änderung unterzogen und in einer 2. Version am 1. Dezember 2014 veröffentlicht. In beiden Versionen des SAP waren Per-Protocol-Analysen für den primären Endpunkt und für die sekundären Endpunkte als Sensitivitätsanalysen vorgesehen. Im CSR wird eine Änderung der statistischen Analyse dahingehend beschrieben, dass Per-Protocol-Analysen nicht durchgeführt wurden, da nur bei wenigen Patienten Protokollverletzungen aufgetreten wären, die einen Einfluss auf die Auswertungen gehabt hätten. Die Entscheidung für den Wegfall der Per-Protocol-Sensitivitätsanalyse fiel entsprechend nach dem Daten-Cut-off.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der Studie 00103311 (TOWER)

Charakterisierung der Interventionen der Studie 00103311 (TOWER)	
Blinatumomab	SOC-Chemotherapie
<p>Blinatumomab wurde als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht.</p> <p><u>Induktionsphase</u> Die Patienten erhielten 2 Zyklen Blinatumomab. Ein Zyklus beinhaltete 4 Wochen Therapie mit Blinatumomab und eine 2-wöchige behandlungsfreie Periode.</p> <p>Die Gabe von Blinatumomab erfolgte stationär für mindestens die ersten 9 Tage des ersten Zyklus von Blinatumomab und die ersten 2 Tage der nachfolgenden Zyklen und nach jeder Dosisveränderung.</p> <p>In Zyklus 1 der Induktionsphase erhielten die Patienten die ersten 7 Tage zunächst eine Dosis Blinatumomab von 9 µg/Tag. Die Dosis wurde an Tag 8 (Woche 2) bis Tag 29 (Woche 4) auf 28 µg/Tag erhöht. In Zyklus 2 erhielten die Patienten Blinatumomab in einer Dosis von 28 µg/Tag.</p> <p><u>Konsolidierungsphase</u> Die Patienten erhielten 3 Zyklen Blinatumomab. Ein Zyklus beinhaltete 4 Wochen Therapie mit Blinatumomab und eine 2-wöchige behandlungsfreie Periode.</p> <p>Die Patienten erhielten Blinatumomab in einer Dosis von 28 µg/Tag.</p> <p><u>Erhaltungsphase</u> Die Patienten erhielten bis zu 4 Zyklen Blinatumomab. Ein Zyklus beinhaltete 4 Wochen Therapie mit Blinatumomab und eine 8-wöchige behandlungsfreie Periode.</p> <p>Die Patienten erhielten Blinatumomab in einer Dosis von 28 µg/Tag.</p> <p><u>Abbruch der Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Therapie mit Blinatumomab wurde dauerhaft abgebrochen, sobald UE des CTCAE-Grades 4 auftraten, die nach Einschätzung des Prüfarztes zumindest möglicherweise auf die Gabe von Blinatumomab zurückzuführen waren.</li> <li>• UE, die den Abbruch der Studienmedikation nach Einschätzung des Prüfarztes notwendig machen.</li> <li>• Hämatologisches oder extramedulläres Rezidiv nachdem <math>\leq 5\%</math> Blasten im Knochenmark unter Therapie erreicht wurden.</li> <li>• Das Nichterreichen eines Ansprechens (CR / CRh / CRi) oder Nichterreichen von <math>\leq 5\%</math> Blasten im Knochenmark innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen.</li> <li>• Einschätzung des Prüfarztes, dass sich durch die weitere Gabe der Prüfmedikation kein Vorteil mehr für den Patienten ergibt.</li> </ul> <p><u>Unterbrechung der Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Auftreten von <math>\geq</math> CTCAE-Grad 3 des CRS, des Tumorlyse-Syndroms und Koagulopathie wurde die Therapie mit Blinatumomab unterbrochen, bis ein Grad von höchstens 1 erreicht wurde.</li> </ul>	<p>Patienten, die in den SOC-Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, erhielten eines von vier, durch den Prüfarzt nach Randomisierung in den SOC-Chemotherapie-Arm, ausgewählten Chemotherapieregime. Die Chemotherapie konnte nicht gewechselt werden.</p> <p>Folgende Chemotherapieregime standen zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FLAG (Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor) +/- Anthracyclin-basierte Therapie (z. B. Idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 3; Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m<sup>2</sup> an Tag 1 bis 5. <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Dosisanpassung bei Patienten &gt; 60 Jahre: Idarubicin 5 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 3; Fludarabin 20 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 bis 5; Cytarabin 1 g/m<sup>2</sup> an Tag 1 bis 5.</li> </ul> </li> <li>• HiDAC-basierte Therapie mit Cytarabin <math>\geq 1</math> g/m<sup>2</sup>/Tag <math>\pm</math> Anthracycline und/oder in Kombination mit anderen Präparaten, z. B. native E.coli-Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien.</li> <li>• HDMTX-basierte Therapie (z. B. MTX 500 mg/m<sup>2</sup> bis 3 g/m<sup>2</sup> (Infusionsdauer bis zu 24 h) in Kombination mit anderen Präparaten, z. B. nativer E.coli-Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien.</li> <li>• Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage oder Clofarabin-basierte Therapie mit 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag für bis zu 5 Tage.</li> </ul> <p>Unabhängig vom Therapieregime sollten die Chemotherapiezyklen in der Induktions- und Konsolidierungsphase jeweils 6 Wochen dauern (vergleichbar mit einem Zyklus Blinatumomab).</p> <p><u>Abbruch der Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die den Abbruch der Studienmedikation nach Einschätzung des Prüfarztes notwendig machen.</li> <li>• Die Therapie wurde beendet im Falle eines hämatologischen oder extramedullären Rezidivs, nachdem</li> </ul>

<b>Charakterisierung der Interventionen der Studie 00103311 (TOWER)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen führten ebenfalls zur Unterbrechung der Therapie, solange, bis diese ausgeheilt oder ausreichend unter Kontrolle waren.</li> <li>• Nach Unterbrechung wurde Blinatumomab zunächst wieder in der Anfangsdosis von 9 µg/Tag verabreicht. Wenn die UE länger als 2 Wochen anhielten, wurde die Therapie mit Blinatumomab endgültig abgebrochen.</li> </ul> <p><u>Dosisreduktion</u> Die Dosis von Blinatumomab konnte auf 9 µg/Tag reduziert werden, wenn Sicherheitsbedenken nach Einschätzung des Prüfarztes vorlagen. Sofern das UE, dass zu einer Dosisreduktion führte, nach Dosisreduktion einen CTCAE-Grad von höchstens 1 wiedererlangte, konnte die Dosis erneut erhöht werden (jedoch keine erneute Dosiserhöhung für neurologische UE).</p> <p><u>Vorbehandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Patienten erhielten Dexamethason 20 mg i. v. eine Stunde vor Beginn jedes Behandlungszyklus<sup>1)</sup>. Während der Screening-Phase und bis zu Tag 1 des ersten Behandlungszyklus konnte Dexamethason 10 mg/m<sup>2</sup>/Tag oral oder i. v. (max. 24 mg/Tag) verabreicht werden (verpflichtend für Patienten mit einem Blastenanteil ≥ 50 % oder Blasten im peripheren Blut ≥ 15.000/µl; empfohlen für Patienten mit Lactatdehydrogenase-Konzentrationen, die auf eine schnell voranschreitende Erkrankung hindeuten oder Zeichen extramedullärer Erkrankung; nicht verpflichtend für Patienten, die refraktär zu Dexamethason sind). Patienten, die refraktär zu Dexamethason waren, erhielten 24 mg/Tag für mindestens die ersten 2 Tage der Therapie, mit darauffolgender stufenweiser Reduktion der Dosis.</li> <li>• Intrathekale ZNS-Prophylaxe: 10 Tage vor dem Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungszyklus, entsprechend der nationalen Leitlinien (z. B. Methotrexat 12 bis 15 mg, Cytosin-Arabinosid 40 mg und Dexamethason 4 mg oder eine vergleichbare Steroiddosis).</li> </ul>	<p>≤ 5 % Blasten im Knochenmark unter Therapie erreicht wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Nichterreichen eines Ansprechens (CR / CRh / CRi) oder Nichterreichen von ≤ 5 % Blasten im Knochenmark innerhalb von 2 Behandlungszyklen.</li> <li>• Einschätzung des Prüfarztes, dass sich durch die weitere Gabe der Prüfmedikation kein Vorteil mehr für den Patienten ergibt.</li> </ul> <p><u>Vorbehandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrathekale ZNS-Prophylaxe: 10 Tage vor Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungszyklus, entsprechend der nationalen Leitlinien.</li> </ul>
<b>Verbotene Begleittherapien</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere, als die im Studienprotokoll beschriebene Anti-Tumor-Therapie (z. B. Radiotherapie, Immuntherapie, zytotoxische oder zytostatische Medikamente).</li> <li>• Chronisch systemische (&lt; 7 Tage) hochdosierte Kortikosteroid-Therapie (Dexamethason &gt; 24 mg/Tag); jede andere immunsuppressive Therapie (außer vorübergehende Gabe von Kortikosteroiden).</li> <li>• Jede andere Prüfmedikation.</li> </ul> <p>Alle anderen Begleittherapien waren erlaubt.</p>	

<sup>1)</sup> Die Dexamethasontherapie diente der Vermeidung oder Reduktion von CRS-Ereignissen, die im Zusammenhang mit Blinatumomab stehen könnten.

Abkürzungen: CR: komplette Remission; CRh: komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: komplette Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes; CRS: Zytokinfreistungs-Syndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FLAG: Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor; HDMTX: hochdosierte Methotrexat; HiDAC: hochdosierte Cytarabin; SOC: Standard of Care; UE: unerwünschte/s Ereignis/se, ZNS: Zentralnervensystem.

Regeln zu Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktion im SOC-Chemotherapie-Arm wurden nicht berichtet.

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie 00103311 (TOWER)

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
OS	Mortalität	•	•
EFS		○ <sup>1)</sup>	-
Rate der CR / CRh / CRi <sup>2)</sup>	Morbidität	•	○ <sup>3)</sup>
MRD-Remissionsrate <sup>2)</sup>		•	○ <sup>3)</sup>
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30		•	•
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS-Fragebogen		•	○ <sup>4)</sup>
Rate an Patienten mit alloHSZT		-	○ <sup>5)</sup>
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30	Lebensqualität	•	•
Sicherheit	Sicherheit	•	•

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.
- <sup>1)</sup> Vom pU unterstützend zum Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen.
- <sup>2)</sup> Innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen Blinatumomab (entspricht der Erfassung nach Abschluss der Induktionsphase).
- <sup>3)</sup> Laborparameter ohne Validierung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (s. Tabelle 8).
- <sup>4)</sup> Tabelle 8).
- <sup>5)</sup> Symptome sind patientenrelevant; der Fragebogen ist jedoch nicht validiert.
- <sup>6)</sup> Der Endpunkt Rate an SZT wird in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen (s. Tabelle 8).
- <sup>7)</sup> Tabelle 8).

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; CR: komplette Remission; CRh: komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: komplette Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes; EFS: ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SZT: Stammzelltransplantation.

Der Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) wurde vom pU als unterstützender Endpunkt zum Gesamtüberleben (OS) dargestellt. Der Endpunkt ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs nach Erreichen einer CR / CRh / CRi oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. CR / CRh / CRi werden als reine Laborparameter ohne nachgewiesene Validierung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht als patientenrelevant eingestuft. Der Endpunkt Tod jeglicher Ursache wird im Rahmen des Endpunkts OS dargestellt. Eine Validierung des EFS als patientenrelevanter Endpunkt wurde vom pU nicht vorgelegt. Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.

Die Endpunkte CR, CR / CRh / CRi und MRD-Remissionsrate wurden auf Basis der modifizierten Cheson-Kriterien erhoben und basieren somit hauptsächlich auf Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks. Der pU hat keine Validierungsstudien für diese Endpunkte als Surrogate für

patientenrelevante Endpunkte vorgelegt. Die Remissionsendpunkte werden nicht als patientenrelevant angesehen und als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft. Aufgrund der in

Tabelle 8 beschriebenen klinischen Bedeutung werden CR, CR / CRh / CRi und MRD-Remissionsrate jedoch ergänzend dargestellt.

Der Anteil an Patienten, die innerhalb der Studie eine alloHSZT erhielten, wurde vom pU nicht als patientenrelevant eingestuft und im Dossier daher nicht dargestellt. Der Endpunkt wird auch in der Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant und als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft. Aufgrund der in

Tabelle 8 beschriebenen klinischen Bedeutung wird der Anteil an Patienten, die innerhalb der Studie eine AlloHSZT erhielten, jedoch ergänzend dargestellt.

## 2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studie 00103311 (TOWER) auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studien-ebene
00103311	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja <sup>1),2)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Zuweisung der Chemotherapie im SOC-Chemotherapie-Arm nach Randomisierung.

<sup>2)</sup> Ungleiche Anzahl an Patienten, die die ihnen zugewiesene Therapie nicht erhielten (SOC-Chemotherapie-Arm 18,7 vs. Blinatumomab-Arm 1,5 %).

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf die Therapiearme Blinatumomab und SOC-Chemotherapie randomisiert. Die Randomisierung war stratifiziert nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorheriger allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloHSZT) (ja vs. nein). Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die Zuteilung auf die Gruppen fand über ein Interactive Voice Response System (IVRS) statt. Die Zuweisung der Chemotherapie im SOC-Chemotherapie-Arm wurde nach Randomisierung in diesen Arm durch den Prüfarzt vorgenommen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die erst nach Randomisierung erfolgte Zuweisung zu einer Chemotherapie im SOC-Chemotherapie-Arm eine Verzerrung hinsichtlich der Wahl der Chemotherapie auf Seiten der Prüfarzte stattfand.

Deutlich mehr Patienten im SOC-Chemotherapie-Arm erhielten nach Randomisierung keine Therapie mit der ihnen zugewiesenen Studienmedikation (18,7 vs. 1,5 %). Dies geschah im SOC-Chemotherapie-Arm überwiegend aufgrund der Anfrage der Studienteilnehmer (16,7 %). Daten über diese Patienten liegen nicht vor. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten erneut für die Studie gescreent und daraufhin in den Blinatumomab-Arm randomisiert wurden. Auch ist fraglich, ob die Vergleichbarkeit der Baseline-Charakteristika ohne die nicht-behandelten Patienten noch ausreichend adäquat gewährleistet war. Eine Verzerrung aufgrund der ungleichen

Anzahl an Patienten, die die ihnen zugewiesene Therapie erhielten, kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie 00103311 (TOWER)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Mortalität</b>					
OS	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Ja <sup>2)</sup>	Nein	Niedrig
<b>Morbidität</b>					
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30	Nein <sup>1)</sup>	Nein <sup>3)</sup>	Nein	Ja <sup>4),5)</sup>	Hoch
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS-Fragebogen	Nein <sup>1)</sup>	Nein <sup>3)</sup>	Nein	Ja <sup>4)</sup>	Hoch
Rate der CR / CRh / CRi <sup>6)</sup>	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>7)</sup>	Hoch
MRD-Remissionsrate <sup>6)</sup>	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>8)</sup>	Hoch
Rate an Patienten mit alloHSZT	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>9)</sup>	Hoch
<b>Lebensqualität</b>					
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30	Nein <sup>1)</sup>	Nein <sup>3)</sup>	Nein	Ja <sup>4),5)</sup>	Hoch
<b>Sicherheit</b>					
Sicherheit	Nein <sup>1)</sup>	Ja <sup>10)</sup>	Nein	Ja <sup>11)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Unverblindete Studie.

<sup>2)</sup> Nachträgliche Streichung der Per-Protocol-Analyse als Sensitivitätsanalyse, trotz unausgeglichener Raten an Patienten, die keine Studienmedikation erhielten (SOC-Chemotherapie-Arm: 18,7 %, Blinatumomab-Arm: 1,5 %) und Patienten mit größeren Protokollverletzungen (9,0 vs. 18,5 %).

<sup>3)</sup> Rücklaufquoten und Auswertungen beziehen sich nicht auf die ITT-Population.

<sup>4)</sup> Keine Erfassung von Daten über das Behandlungsende hinaus.

<sup>5)</sup> Keine Angabe über die Häufigkeit von Imputationen in beiden Armen.

<sup>6)</sup> Innerhalb von 2 Behandlungszyklen Blinatumomab (entspricht der Erfassung nach Abschluss der Induktionsphase).

<sup>7)</sup> Ungleiche Verteilung fehlender Post-Baseline-Angaben zwischen den Therapiearmen (SOC-Chemotherapie-Arm: 48,5 %, Blinatumomab-Arm: 25,1 %).

<sup>8)</sup> Ungleiche Verteilung fehlender Post-Baseline-Angaben zwischen den Therapiearmen (SOC-Chemotherapie-Arm: 48,5 %, Blinatumomab-Arm: 38,7 %).

<sup>9)</sup> Es ist aus den Unterlagen des pU nicht ableitbar, aus welchen Gründen SZT (nicht) durchgeführt wurden. Zur Durchführung einer SZT müssen neben dem zumeist hauptsächlichen Kriterium, dem Erreichen eines Ansprechens, mehrere Einflussfaktoren erfüllt sein, etwa ein ausreichender Allgemeinzustand und die Verfügbarkeit eines Spenders. Eine Übersicht über die Anzahl an Patienten, die aufgrund der jeweiligen Einflussfaktoren keine SZT erhalten haben, wurde nicht identifiziert. Zudem

liegen von einer unterschiedlichen Anzahl an Patienten in beiden Armen keine Daten für das Erreichen eines Ansprechens vor (s. auch Fußnote 7).

<sup>10)</sup> Safety-Population.

<sup>11)</sup> Statistische Auswertung der Unterschiede von UE anhand der rohen, zeitlich unadjustierten Raten sind verzerrt aufgrund unterschiedlicher Expositionsdauer in beiden Gruppen (SOC-Chemotherapie-Arm: 14,8 Patientenjahre, Blinatumomab-Arm: 89,0 Patientenjahre).

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; CR: komplette Remission; CRh: komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: komplette Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes; EFS: ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item; ITT: Intention-to-Treat; MRD: minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Der pU plante eine Per-Protocol-Analyse als Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte CR, CR / CRh / CRi und MRD. Die Per-Protocol-Analyse wurde nachträglich gestrichen. Der pU begründet dies damit, dass nur bei sehr wenigen Patienten Protokollverletzungen auftraten, die möglicherweise einen Einfluss auf die Wirksamkeitsauswertung hätten haben können. Die Angaben zu Protokollverletzungen zeigen jedoch, dass die Rate an Patienten, die keine Studienmedikation erhielten und Patienten mit größeren Protokollverletzungen (major protocol deviation) zwischen den Behandlungsgruppen unausgeglichen ist (s. Kapitel 2.6.1). Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeiten an Protokollverletzungen in den beiden Behandlungsgruppen kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Angaben aus dem EORTC QLQ-C30 und dem ALLSS-Fragebogen beziehen sich nicht auf die der ITT-Population entsprechenden Full-Analysis-Set (FAS)-Population, sondern auf alle Patienten im FAS, die Baseline-Werte und mindestens eine Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen der Fragebögen aufwiesen. Der pU legt nicht dar, warum eine Auswertung bezogen auf ITT (bzw. FAS) nicht möglich war. Zudem standen Patienten, die die Studientherapie nicht mehr erhielten, offenbar nicht mehr für die Beantwortung der Fragebögen zur Verfügung (s.

Tabelle 8). Es wird nicht dargelegt, warum eine Nachverfolgung der Symptome und der Lebensqualität über das Behandlungsende hinaus nicht möglich war. Dies ist besonders relevant, weil der Anteil an Patienten, die für die Beantwortung der Fragebögen in Frage kamen, im SOC-Chemotherapie-Arm deutlich schneller zurückging als im Blinatumomab-Arm (s. Tabelle 15 und Tabelle 16). Zudem liegen keine Angaben über die Häufigkeiten von Datenimputationen in beiden Therapiearmen für den EORTC QLQ-C30 vor. Für den ALLSS-Fragebogen wurden keine Imputationen fehlender Daten vorgenommen. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann auf dieser Grundlage nicht ausgeschlossen werden.

Für 65 Patienten (48,5 %) im SOC-Chemotherapie-Arm und 68 Patienten (25,1 %) im Blinatumomab-Arm fehlten zum Zeitpunkt der Auswertung des Endpunkts nach den ersten zwei Behandlungszyklen Post-Baseline-Angaben zu CR / CRh / CRi. Für diese Patienten wurde laut Protokoll von einem Nichterreichen eines Ansprechens ausgegangen. Die häufigsten Gründe für das Fehlen von Werten waren Tod, unerwünschte Ereignisse (UE) und protokollspezifische Kriterien. Was genau unter letzteres fällt ist nicht näher spezifiziert. Die ungleiche Verteilung fehlender Post-Baseline-Angaben zum Krankheitsstatus führt möglicherweise zu einer Verzerrung zuungunsten des SOC-Chemotherapie-Arms. Gleiches gilt für die MRD-Remission. Hier fehlten Post-Baseline-Angaben von 65 Patienten (48,5 %) im SOC-Chemotherapie-Arm und 105 Patienten (38,7 %) im Blinatumomab-Arm. Auch für diese Patienten wurde von einem Nichtansprechen ausgegangen und die Werte entsprechend imputiert. Gründe für das Fehlen der Post-Baseline-Werte wurden nicht angegeben, sodass eine Verzerrung zuungunsten des SOC-Chemotherapie-Arms nicht ausgeschlossen werden kann.

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Abs. 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Abs. 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 10.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
<b>Operationalisierung</b>	Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Die Beobachtung der Patienten fand ab dem ersten Tag kontinuierlich statt. Zusätzlich wurde in der Langzeit-Nachbeobachtungsuntersuchung ca. alle 3 Monate das Gesamtüberleben erhoben; wenn der Patient nicht persönlich erschien, auch durch einen telefonischen Kontakt.
<b>Bewertung</b>	<b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben ist nachvollziehbar. <b>Validität:</b> Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt. <b>Patientenrelevanz:</b> Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Klinisch relevante Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 und dem ALLSS-Fragebogen
<b>Operationalisierung</b>	<u>EORTC QLQ-C30 – Symptome</u> Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten. Der Fragebogen gliedert sich in 5 Funktionsskalen (Körperfunktionalität [5 Items], Rollenfunktionalität [2 Items], emotionale Funktionalität [4 Items], kognitive Funktionalität [2 Items], soziale Funktionalität [2 Items]), 8 Symptomskalen (Fatigue [3 Items], Schmerz [2 Items], Übelkeit und Erbrechen [2 Items], Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö [jeweils 1 Item]), eine globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / zur Lebensqualität und eine Frage zu finanziellen Beeinträchtigungen. Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und den anderen Einzelskalen werden auf eine Skala von 0–100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheits-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptom-items bedeuten schwerere Symptomatik.

<b>Morbidität</b>	
	<p>Die oben genannten 8 Symptomskalen wurden für die Auswertung der Morbidität durch den pU herangezogen.</p> <p>Der Score für jede Skala berechnete sich aus der Summe aller Items der Skala. Wenn mindestens die Hälfte der Items der Skala beantwortet wurden, wurden die fehlenden Werte imputiert, basierend auf dem Durchschnitt der Werte der beantworteten Items der Skala. Für Skalen, bei denen mehr als die Hälfte der Items nicht beantwortet wurden und für fehlende Einzelitems wurden keine Imputation bei Nichtbeantwortung vorgenommen und die Scores wurden als Missings behandelt.</p> <p>Für die Responderanalyse wurde die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 untersucht, definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zu einer Erhöhung der Scores der Symptomskalen um 10 Punkte.</p> <p><u>ALLSS-Fragebogen</u></p> <p>Der ALLSS-Fragebogen besteht aus 12 Einzelfragen und daraus abgeleiteten 9 Skalen. Für den Endpunkt Morbidität werden der ALLSS-Gesamtscore (Summe der Einzelwertungen) und die folgenden Symptomskalen berücksichtigt: Fatigue (2 Items), Blutungen, Blutergüsse, Gelenk-/Knochenschmerzen, Fieber, häufige Infektionen, Appetitlosigkeit, Nachtschweiß, geschwollene Knötchen und Juckreiz (1 Item für jedes Symptom). Die Items werden auf einer von zwei 5-Punkte-Likert-Skalen von 0 bis 4 bewertet, wobei 0 für „überhaupt nicht“ oder „nie“ und 4 für „extrem“ oder „immer“ in Abhängigkeit von der Frage steht. Eine höhere Punktzahl korrespondiert mit einer höheren Symptomschwere. Der Gesamtscore wird aus der Summe der 12 Items abgeleitet und kann einen ganzzahligen Wert von 0 bis 48 annehmen. Bei Fehlen eines oder mehrerer Items des ALLSS-Fragebogens wurde kein Summenscore berechnet.</p> <p>Das Responsekriterium für den ALLSS war das Erreichen einer Verbesserung des ALLSS-Summencores von Baseline zu Post-Baseline von mindestens der Hälfte der Standardabweichung. Für die Einzelitems des ALLSS galt ein Patient als Responder, wenn sich die Einschätzung des Einzelitems durch den Patienten um mindestens eine Kategorie verbesserte, es sei denn, die Hälfte der Standardabweichung für das Item war größer als eine Kategorie. In diesem Fall entsprach das Responderkriterium dem höheren Wert.</p> <p>Die beiden Fragebögen wurden von den Patienten an Tag 1, 8, 15 und am Ende des ersten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage), an Tag 1, 15 und am Ende des zweiten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) sowie während der Konsolidierungszyklen und der Sicherheitsnachbeobachtung ausgefüllt. Die Fragebögen wurden von den Patienten vor der Durchführung jeglicher klinischer Auswertung oder vor der Verabreichung von Blinatumomab bzw. Chemotherapie ausgefüllt. Patienten wurden von der Beantwortung des Fragebogens freigestellt, wenn sie den Fragebogen in den verfügbaren Sprachen nicht lesen konnten.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b></p> <p>Die Angaben aus dem EORTC QLQ-C30 und dem ALLSS-Fragebogen beziehen sich nicht auf die mit der ITT-Population identische FAS-Population, sondern auf alle Patienten im FAS, die Baseline-Werte und mindestens eine Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen den Fragebögen aufwiesen. Der pU führt nicht aus, warum nicht eine Auswertung bezogen auf ITT (bzw. FAS) durchgeführt wurde.</p> <p>Bei der Darstellung der Missings in den Unterlagen des pU wird nicht deutlich, auf welcher Patientenbasis die Berechnung der Rücklaufquote beruht. Im Dossier wird die Angabe der Missings zu jedem Zeitpunkt auf die Anzahl der Patienten bezogen, für die eine Beantwortung des Fragebogens erwartbar ist. Diese entspricht laut Dossier der Anzahl der noch in der Studie befindlichen Patienten im FAS. In den Studienunterlagen ist diese Definition nicht angegeben. Da die Anzahl der Patienten, für die eine Beantwortung des Fragebogens erwartbar war, nach Angaben des pU (s. Tabelle 15 und Tabelle 16) relativ schnell deutlich sinkt, wird davon ausgegangen, dass es sich eher</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>um die Anzahl der Patienten handelt, die weiterhin die ihnen zugewiesene Studientherapie erhielten. Aus den Angaben des pU lässt sich die Definition jedoch nicht abschließend ableiten. Patienten, die nicht verstorben waren, wären möglicherweise noch verfügbar und relevant für eine Auswertung der Symptome und der Lebensqualität gewesen.</p> <p>Es konnten darüber hinaus nicht identifiziert werden, wie viele Imputationen vorgenommen wurden.</p> <p><b>Validität:</b></p> <p><u>EORTC QLQ-C30</u></p> <p>Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität speziell für Krebspatienten. Aufgrund der oben genannten Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung ist das Vertrauen in die Genauigkeit und Verlässlichkeit der Messung der Symptomveränderung jedoch eingeschränkt.</p> <p>Angaben zu klinisch relevanten intraindividuellen Veränderungen des EORTC QLQ-C30 variieren für die Skala allgemeiner Gesundheitszustand zwischen 8 Punkten für Verbesserung und 12 Punkten für Verschlechterung bei Personen mit Multiplem Myelom [19]. Bei Patienten mit Mamma- oder Lungenkarzinom werden intraindividuelle Veränderungen auf den Skalen allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität, körperliche Funktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion im Bereich von 5–10 Punkten als klinisch relevant bezeichnet [22].</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der Skala allgemeiner Gesundheitszustand um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet. Es gilt zu beachten, dass die Übertragbarkeit von Relevanzschwellen auf andere Skalen eines Instruments generell nicht angenommen werden kann.</p> <p><u>ALLSS-Fragebogen</u></p> <p>Der ALLSS-Fragebogen ist nicht validiert. Er besteht aus Einzelitems zu Symptomen, die grundsätzlich bei Patienten mit ALL auftreten können. Der Prozess und die Rationale für die Auswahl der Symptome für den ALLSS-Fragenbogen sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b></p> <p>Krankheitstypische Symptome sind entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Komplette Remission (CR / CRh / CRi)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Anteil an Patienten, die eine CR, CRh oder CRi innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen, also zum Ende der Induktionsphase, erreicht haben.</p> <p>Definition:</p> <p>Komplette Remission (CR):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 5 % Blasten im Knochenmark.</li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung.</li> <li>• Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten &gt; 100.000 pro µl <b>und</b></li> <li>○ ANC &gt; 1.000 pro µl.</li> </ul> </li> </ul> <p>Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 5 % Blasten im Knochenmark.</li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung.</li> <li>• Partielle Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten &gt; 50.000 pro µl <b>und</b></li> <li>○ ANC &gt; 500 pro µl.</li> </ul> </li> </ul> <p>Komplette Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (CRi):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 5 % Blasten im Knochenmark.</li> </ul>

<b>Morbidität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung.</li> <li>• Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten &gt; 100.000 pro <math>\mu</math>l <b>oder</b></li> <li>○ ANC &gt; 1.000 pro <math>\mu</math>l.</li> </ul> </li> </ul> <p>Patienten, die sowohl die Kriterien für CRh als auch für CRi erfüllten, wurden den Patienten mit CRh zugeordnet. Wenn die Kriterien für CRi und blastenfreies Knochenmark (definiert als <math>\leq</math> 5% Blasten im Knochenmark) von Patienten erfüllt wurden, wurden diese Patienten CRi zugeordnet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts Rate der CR / CRh / CRi wurde durch eine Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes (für Thrombozyten und ANC) durchgeführt. Zur Bestimmung einer kompletten Remission wurden die Blutwerte in der Screening-Phase, an Tag 1, 2, 8 und 15 sowie am Ende des Zyklus und in der Sicherheits- sowie der Langzeit-Nachbeobachtungsphase erhoben. Bei Hinweisen auf extramedulläre Läsionen wurden diese nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma ausgewertet und mit einem hämatologischen Rückfall (Krankheitsprogression) gleichgesetzt.</p> <p>Für Patienten, für die Post-Baseline keine Auswertung des CR / CRh / CRi vorlag, wurde von einem Nichterreichen eines Ansprechens ausgegangen.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität:</b> Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt.</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b> Der Endpunkt CR / CRh / CRi wurde auf Basis der modifizierten Cheson Kriterien erhoben und basiert somit hauptsächlich auf Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks. Der Endpunkt wird daher nicht als patientenrelevant eingestuft. Der kompletten Remission wird im vorliegenden Anwendungsgebiet der rezidierten oder refraktären B-Vorläufer ALL ein im Vergleich zu anderen Anwendungsgebieten besonderer informativer Stellenwert zugeschrieben, da ein Hauptziel bei der Behandlung von Rezidivpatienten das Erreichen einer kompletten Remission und die Durchführung einer anschließenden alloHSZT ist. Die alloHSZT nach Erreichen einer kompletten Remission stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend mehrerer Leitlinien den einzigen potentiell kurativen Therapieansatz dar [14,16]. Das Erreichen einer Remission (in Leitlinien wird nicht spezifiziert, ob komplette oder inkomplette Remission) ist allerdings nicht hinreichend zur Durchführung einer alloHSZT. Weitere relevante Einflussfaktoren sind der Allgemeinzustand des Patienten, das Vorhandensein eines Spenders sowie die individuelle Einschätzung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer SZT durch den Patienten in Rücksprache mit dem Arzt. Der Allgemeinzustand des Patienten wird subjektiv vom Arzt beurteilt und es ist unklar, inwieweit die zuvor verabreichte Therapie diesen Zustand beeinflusst. Es ist darüber hinaus unklar, ob dem Erreichen des CRh und CRi eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt, wie dem Erreichen der CR. Der Endpunkt wird nicht als patientenrelevant angesehen und als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft, aufgrund der oben beschriebenen klinischen Bedeutung jedoch ergänzend dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>MRD-Remission</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die MRD-Remissionsrate innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen wurde bestimmt durch eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter <math>10^{-4}</math> (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze <math>&lt; 10^{-4}</math> wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert.</p> <p>Patienten mit fehlenden Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilungen wurden so betrachtet, als hätten sie keine MRD-Remission erreicht.</p>

<b>Morbidität</b>	
	Die MRD-Remissionsrate wurde mittels der PCR-Analyse oder Durchflusszytometrie in einem Zentrallabor bestimmt. Die Auswertung des Endpunkts wurde von einem unabhängigen DMC geprüft.
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität:</b> Die MRD-Remissionsrate wurde mittels der PCR-Analyse oder Durchflusszytometrie bestimmt. In der deutschen Leitlinie wird der real-time PCR der höchste Standardisierungsgrad zugeschrieben. Für Therapieentscheidungen im Rahmen von Studien der GMALL-Studiengruppe werden daher aktuell nur mittels quantitativer PCR bestimmte MRD herangezogen [14]. Es liegt eine Sensitivitätsanalyse vor, in der nur Patienten mit mittels PCR bestimmter MRD betrachtet wurden.</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b> Die 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. Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen [20]. Gökbuget et al. (2012) untersuchten Daten von 1.648 Patienten (davon 975 Patienten in einer Standard-Risikogruppe und 673 Patienten in einer Hoch-Risikogruppe) mit Ph-negativer ALL im Alter zwischen 15 und 55 Jahren. Es waren Patienten aller Therapielinien eingeschlossen. Patienten, die MRD-Negativität nach 16 Wochen Therapie erreichten, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden kompletten Remission (74 vs. 35 %, <math>p &lt; 0,001</math>) und eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (80 vs. 42 %, <math>p &lt; 0,001</math>), im Vergleich zu Patienten, die keine MRD-Negativität erreichten [15]. Es liegen keine Studien für die Patientenpopulation mit r/r B-Vorläufer ALL vor. Ein vom pU vorgelegter Review von Berry et al. (2017), in dem OS und EFS für Kinder und erwachsene Patienten mit ALL verglichen wurden, die MRD erreichten bzw. nicht erreichten, berichtet ein HR von 0,28 [0,20;0,39] für das Gesamtüberleben zugunsten eines Erreichens der MRD bei erwachsenen Patienten, im Vergleich zu Patienten, die keine MRD erreicht hatten. Es waren Patienten aller Therapielinien eingeschlossen. Der Effekt für Patienten (Erwachsene und Kinder hier gemeinsam berichtet) mit Ph-negativer ALL war vergleichbar [9]. Es liegen keine Studien für die Patientenpopulation mit r/r B-Vorläufer ALL vor. Da es sich bei der MRD um einen reinen Laborparameter handelt, für den auf Basis der vom pU vorgelegten Studien keine Validierung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vorliegt, wird die MRD-Remission nicht als patientenrelevant angesehen und als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft, aufgrund der oben beschriebenen klinischen Bedeutung jedoch ergänzend dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Patienten mit alloHSZT</b>
<b>Operationalisierung</b>	Anteil der Patienten, die nach Baseline eine alloHSZT erhalten haben.
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Im Studienprotokoll und im SAP wurde keine eindeutige Definition des Endpunkts angegeben. Inwieweit ausgeschiedene Patienten bezüglich einer erhaltenen SZT weiterverfolgt wurden, ist nicht nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität:</b> Es ist aus den Unterlagen des pU nicht ableitbar, aus welchen Gründen SZT nicht durchgeführt wurden. Der häufigste Grund ist vermutlich das Nichterreichen einer Remission. Es ist aber auch möglich, dass ein Patient trotz Erreichen einer Remission</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>aufgrund der Einschätzung des Allgemeinzustands durch den Arzt keine SZT erhält. Ebenso ist es möglich, dass für einen Patienten kein passender Spender gefunden wurde oder dass sich ein Patient aus individuellen Gründen gegen eine SZT entscheidet. Eine Übersicht über die Anzahl an Patienten, die aufgrund der jeweiligen Einflussfaktoren keine SZT erhalten haben, wurde nicht identifiziert.</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b> Eine alloHSZT stellt entsprechend vieler Leitlinien im vorliegenden Anwendungsgebiet die einzige potentiell kurative Behandlungsoption dar und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein [14,16]. Zur Durchführung einer SZT müssen wie oben beschrieben neben dem Erreichen eines Ansprechens mehrere Einflussfaktoren erfüllt sein, etwa ein ausreichender Allgemeinzustand und die Verfügbarkeit eines Spenders. Der Endpunkt Rate an SZT wird in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen, aufgrund des beschriebenen besonderen Stellenwerts im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung jedoch ergänzend dargestellt.</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

<b>Lebensqualität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die Lebensqualität wurde auf Basis des Items allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität, der 5 Funktionsskalen (Körperfunktionalität [5 Items], Rollenfunktionalität [2 Items], emotionale Funktionalität [4 Items], kognitive Funktionalität [2 Items], soziale Funktionalität [2 Items]) und des Items zu finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 erhoben (s. zum Aufbau des EORTC QLQ-C30 Tabelle 8).</p> <p>Es galten die gleichen Regeln für Missings wie in Tabelle 8 für den EORTC QLQ-C30 beschrieben.</p> <p>Für die Responderanalyse wurde die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes / der Lebensqualität bzw. der Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 untersucht, definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zu einer Reduktion der Scores um 10 Punkte.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung und Validität:</b> Siehe Bewertung der Operationalisierung und der Validität des EORTC QLQ-C30 in Tabelle 8.</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b> Lebensqualität ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant.</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
<b>Operationalisierung</b>	<p>UE waren definiert als Anteil an Patienten mit mindestens einem UE nach Therapiebeginn.</p> <p>UE, die aus einer Behandlung mit Blinatumomab oder einer Chemotherapie im Vergleichsarm hervorgegangen sind, wurden in dem Zeitraum ab der 1. Dosierung bzw. ab der 1. Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder der Nachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand) dokumentiert. Alle UE, die sich bis zum Ende der Studie am 04.01.2016 ereignet hatten, wurden dokumentiert.</p> <p>Ebenso wurden UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen hatten und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechterten, als UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) definiert.</p> <p>Eine Tumorprogression wurde nicht als UE betrachtet. Anzeichen oder Symptome einer Progression der Erkrankung (unabhängig vom primären oder sekundären Tumor), die in Abhängigkeit von den Baseline-Anzeichen oder -Symptomen neu auftraten oder sich verschlimmerten, ebenso wie neue Malignitäten, wurden als UE betrachtet. Abnorme Laborwerte ohne signifikante klinische Bedeutung wurden nicht als UE dokumentiert. Veränderte sich der Schweregrad des UE seit Beginn bis zum Zeitpunkt der Aufhebung, wurde dieses UE wie ein einzelnes Ereignis mit dem höchsten Schweregrad auf dem Adverse-Event-Summary-CRF dokumentiert.</p> <p>UE wurden entsprechend der CTCAE (Version 4.0) erfasst.</p> <p>Folgende Inzidenzen wurden nach Therapiebeginn betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• SUE</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund von UE</li> <li>• Tod aufgrund von UE</li> <li>• UE von besonderem Interesse entsprechend Studienprotokoll: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neurologische Ereignisse</li> <li>○ Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS)</li> <li>○ Infusionsreaktionen</li> <li>○ Infektionen</li> <li>○ Erhöhte Leberwerte</li> <li>○ Tumorlyse-Syndrom</li> <li>○ Neutropenie</li> <li>○ Akute Pankreatitis</li> <li>○ Medikationsfehler</li> <li>○ Embolische und thrombotische Ereignisse</li> <li>○ Zytopenie</li> <li>○ Lymphopenie</li> <li>○ Kapillarleck-Syndrom</li> <li>○ Vermindertes Immunglobulin</li> <li>○ Progressive multifokale Leukenzephalopathie.</li> </ul> </li> </ul> <p>UE von besonderem Interesse wurden anhand der MedDRA-Kodierung (Version 18.1) eingestuft.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität:</b> Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt.</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b> Sicherheit ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.</p>

## 2.5.4 Statistische Methoden

### Fallzahlplanung

Die Berechnungen zur Studiengröße basieren auf einer Ereignisanzahl von 330 Todesfällen. Bei einem zweiseitigen Logrank-Test mit einem Gesamtalpha von 0,05 unter einer 2:1-Randomisierung und einem angenommenen Hazard Ratio (HR) von 0,7 sollte eine Power von 85 % erreicht werden. Der geschätzte Median im Kontrollarm lag bei 4,2 Monaten (basierend auf Publikationen von O'Brian et al. und Kantarjian et al. [18,21]). Für die Einschreibung aller Patienten in die Studie waren 25 Monate vorgesehen und es wurde mit einer Drop-out-Rate von 10 % und einer 7-monatigen Follow-up-Periode nach Einschreibung des letzten Patienten gerechnet. Unter diesen Voraussetzungen wurde eine benötigte Fallzahl von etwa 400 Personen berechnet, die in die Studie eingeschlossen werden sollten. Bei einer Ereignisanzahl von 300 Todesfällen läge die statistische Power demnach bei 80 %.

### Interimsanalyse und frühzeitiger Stopp der Studie

Die Hypothesentestung erfolgte mit einem Alpha von 0,05 zweiseitig, sobald eines der folgenden drei Szenarien eintrat (end of study): 1) 330 Todesfälle in der klinischen Datenbank oder 2) 12 Monate nach der Randomisierung des letzten Studienteilnehmers, wenn in dieser Zeit zwischen 300 und 329 Todesfälle aufgetreten waren oder 3) zum Zeitpunkt des 300. gemeldeten Todesfalls, wenn mehr als 12 Monate seit Randomisierung des letzten Studienteilnehmers vergangen waren.

Die Durchführung von Interimsanalysen war geplant bei Erreichen von 50 % (n=165) und 75 % (n=248) der 330 avisierten Todesfälle. Der SAP sah 3 Szenarien vor, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie führen konnten: 1) Futility-Analyse: Unter der Voraussetzung, dass zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen exakt 50 bzw. 75 % der Todesfälle aufgetreten waren, konnte die Studie vorzeitig beendet werden, sofern das HR in der ersten Zwischenanalyse 0,995 über- bzw. in der zweiten Zwischenanalyse 0,878 unterschritt. Die Berechnung der genannten Grenzwerte der Futility-Analyse basierte auf nicht gebundenen Grenzen der Beta-Spending-Funktion von Pampallona-Tsiatis mit einem Formparameter von -0,5. 2) Die Studie konnte aufgrund der Wirksamkeit in Bezug auf den primären Endpunkt ebenfalls gestoppt werden, sofern der p-Wert in der ersten Zwischenanalyse 0,0031 bzw. in der zweiten Zwischenanalyse 0,0183 unterschritt. Die genannten Bedingungen für eine vorzeitige Beendigung aufgrund von Überlegenheit und belegter Wirksamkeit basierten auf der Alpha-Spending-Funktion von O'Brien-Fleming. Der entsprechende kritische p-Wert für die Primäranalyse (finale Auswertung) betrug 0,044. 3) Die Studie konnte ebenfalls aufgrund von Sicherheitsbedenken frühzeitig beendet werden. Die Interimsanalysen wurden von einem unabhängigen externen Datenüberwachungskomitee (DMC) begleitet, welches auch die Sicherheit im Studienverlauf (alle 6 Monate) überwachte.

Entsprechend des SAP sollte die Testung der sekundären Endpunkte in den Interimsanalysen als deskriptiv verstanden werden. Der pU argumentiert, dass alle in die Studie eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse den geplanten Zeitpunkt der Evaluation der Response erreicht hatten. Daher seien keine weiteren Daten in der finalen Analyse zu erwarten. Die Ergebnisse von CR und CR / CRh / CRi aus der Interimsanalyse könnten daher als primäre Analyse dieser Endpunkte mit einem Alpha von 0,05 angesehen werden.

### Analysepopulationen

- Full-Analysis-Set (FAS, gleichbedeutend mit ITT): Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde durchgeführt anhand aller Patienten entsprechend der Therapie, zu der sie randomisiert zugewiesen worden waren, unabhängig davon, welche Therapie sie tatsächlich erhielten. Damit ist das FAS gleichbedeutend mit der ITT-Population.
- Safety-Analysis-Set (SAS): Die primäre Analyse der Sicherheit wurde entsprechend der im Studienprotokoll festgelegten Therapie ausgewertet, die die Patienten tatsächlich erhalten hatten.
- Per-Protocol-Set (PPS): Alle Patienten des FAS, bei denen keine die Auswertung der Effektivität beeinflussenden Protokollverletzungen auftraten.
- EORTC-QLQ-C30-Analyse-Set: Alle Patienten im FAS, die randomisiert wurden, die Baseline-Werte und mindestens eine Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus dem EORTC QLQ-C30 aufwiesen.
- ALLSS-Analyse-Set: Alle Patienten im FAS, die randomisiert wurden, die Baseline-Werte und mindestens eine Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus dem ALLSS-Fragebogen aufwiesen.

Das PPS wurde nachträglich gestrichen. Der pU begründet dies damit, dass bei nur sehr wenigen Patienten Protokollverletzungen auftraten, die möglicherweise einen Einfluss auf die Wirksamkeitsauswertung hätten haben können.

### Analysemethoden

Die Analyse der Überlegenheit von Blinatumomab im Vergleich zur SOC-Chemotherapie war stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren zur Randomisierung: Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorherige Salvage-Therapie (ja vs. nein), vorherige AlloHSZT (ja vs. nein). Für die Testung des primären und der sekundären Endpunkte war im Gegensatz zur Interimsanalyse für die finale Analyse eine hierarchische Testprozedur geplant: 1) OS, 2) CR, 3) CR / CRh / CRi, 4) EFS. Für alle anderen Endpunkte gilt der Signifikanztest laut SAP als deskriptiv. Die Null-Hypothese (kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich OS), wurde verworfen, sofern der p-Wert des zweiseitigen Logrank-Tests geringer war als der Wert, der mittels Alpha-Spending-Funktion für die gegebenen Analysezeitpunkte (Interims- und finale Analyse) berechnet worden war (s. oben).

Für kontinuierliche Variablen wurden Patientenzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, erstes und drittes Quartil sowie Minimum und Maximum berichtet. Für kategoriale Variablen wurden die Patientenzahlen und die Prozentangabe für jede Kategorie berichtet. Für Ereigniszeitanalysen wurden HR, Kaplan-Meier-Kurven, Anzahl der Patienten mit Ereignissen und die Anzahl der zensierten Patienten angegeben. Die Punktschätzer für die Effektivitätseindpunkte wurden einschließlich zweiseitigem 95%-Konfidenzintervall (-KI) dargestellt.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde anhand des FAS durchgeführt. Das OS wurde mittels zweiseitigem stratifiziertem Logrank-Test, sowie HR und 95%-KI aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell ausgewertet. Für das OS waren Sensitivitätsanalysen auf Basis der Patienten, die die ihnen zugewiesene Therapie tatsächlich erhalten hatten, und auf Basis des PPS vorgesehen. Die Auswertungen auf Basis des PPS wurden nicht durchgeführt, da nach Angaben des pU bei nur sehr wenigen Patienten Protokollverletzungen auftraten, die möglicherweise einen Einfluss auf die Wirksamkeitsauswertung hätten haben können. Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde geplant, in der Patienten ausgeschlossen wurden, die eine alloHSZT im Laufe der Studie erhielten.

Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen durchgeführt (s. Subgruppenmerkmale in Tabelle 2). Die Subgruppenanalysen beinhalteten eine Cox-Regressionsanalyse zur Testung von Interaktion; dabei wurden Subgruppeneffekte ab einem p-Wert von  $< 0,1$  angenommen.

Die Testung der sekundären Endpunkte CR, CR / CRh / CRi und MRD wurde mittels zweiseitigem, stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test 12 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt. Der Anteil aller Patienten, die ein CR bzw. CR / CRh / CRi erreichten wurde mittels exaktem, binomialen 95%-KI nach Clopper und Pearson berechnet. Für Patienten, für die Post-Baseline keine Auswertung des Ansprechens vorlag, wurde von einem Nichterreichen eines Ansprechens ausgegangen. Für das Ansprechen waren Sensitivitätsanalysen auf Basis der Patienten, die die ihnen zugewiesene Therapie tatsächlich erhalten hatten, und auf Basis des PPS sowie für diejenigen Patienten, die einen Post-Baseline-Wert aufwiesen, vorgesehen. Die Per-Protocol-Analyse wurde, wie bereits oben beschrieben, nicht durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden mittels logistischer Regression entsprechend des Vorgehens bei OS durchgeführt.

Die Raten von Patienten, die eine alloHSZT nach Beginn der Therapie erhielten, wurden einschließlich exaktem binomialen 95%-KI für die FAS-Population dargestellt. Eine Sensitivitätsanalyse war für das PPS geplant.

Für die Auswertung des ALLSS-Fragebogens und des EORTC QLQ-C30 wurden HR mit dem dazugehörigen 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Zudem wurde zur Testung der Überlegenheit von Blinatumomab ein zweiseitiger, stratifizierter Logrank-Test durchgeführt. Die Analysen bezogen sich auf das EORTC-QLQ-C30- und das ALLSS-Analyse-Set, welches alle randomisierte Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands und aller berücksichtigten Funktionsskalen aus EORTC QLQ-C30 umfasste. Fehlende Werte wurden (wie in Tabelle 8 beschrieben) imputiert, unter der Annahme, dass sie zufällig fehlend sind (missing at random). Der Gruppenunterschied zwischen Blinatumomab und SOC-Chemotherapie hinsichtlich der mittleren Differenz in Zyklus 2 wurde aufgrund der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm lediglich deskriptiv ausgewertet.

## **2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse lag der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter dem präspezifizierten p-Wert, ab dem ein Abbruch der Studie aufgrund von Wirksamkeit laut SAP vorgenommen werden konnte (zur näheren Erläuterung der Interimsanalysen und Abbruchbedingungen s. Kapitel 2.5.4). Die Studie wurde daraufhin entsprechend der präspezifizierten Kriterien frühzeitig gestoppt. Die Auswertung der Studienergebnisse bezieht sich auf den Daten-Cut-off vom 4. Januar 2016; zu diesem Zeitpunkt erhielten noch 22 Patienten Blinatumomab.

## 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 11: Patientenfluss in Studie 00103311 (TOWER)

Studie 00103311 (TOWER)	SOC-Chemotherapie	Blinatumomab
FAS (entspricht ITT, alle randomisierten Patienten), n (%)	134 (100)	271 (100)
Patienten, die nach Randomisierung keine Therapie erhielten, n (%)	25 (18,7)	4 (1,5)
Unerwünschtes Ereignis	2 (1,5)	0
Anfrage des Studienteilnehmers	22 (16,4)	1 (0,4)
Tod	1 (0,7)	2 (0,7)
Protokollverstöße <sup>1)</sup>	0	1 (0,4)
Safety-Analysis-Set, n (%)	109 (81,3)	267 (98,5)
Studie fortlaufend, n (%)	33 (24,6)	93 (34,3)
Studie beendet, n (%)	101 (75,4)	178 (65,7)
Gründe für das Beenden der Studie, n (%)		
Rücknahme der Einverständniserklärung	15 (11,2)	14 (5,2)
Entscheidung des Sponsors	1 (0,7)	3 (1,1)
Tod <sup>2)</sup>	85 (63,4)	160 (59,0)
Lost-to-Follow-up	0	1 (0,4)
Mediane Follow-up-Zeit (in Monaten)	11,8	11,7

<sup>1)</sup> Vorzeitige Beendigung der Induktionsphase.

<sup>2)</sup> Angaben unterscheiden sich von Tabelle 14 aufgrund unterschiedlicher Versionen des CRF (UE- sowie Prüfpräparat-CRF).

Abkürzungen: CRF: Prüfbogen; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-Treat; SOC: Standard of Care.

Deutlich mehr Patienten im SOC-Chemotherapie-Arm erhielten nach Randomisierung keine Therapie mit der ihnen zugewiesen Studienmedikation (18,7 vs. 1,5 %). Dies geschah im SOC-Chemotherapie-Arm überwiegend aufgrund der Anfrage der Studienteilnehmer (16,7 %). Auch zogen mehr Patienten im SOC-Chemotherapie-Arm die Einverständniserklärung zurück im Vergleich zu Patienten im Blinatumomab-Arm (11,2 vs. 5,2 %). Es konnte den Unterlagen des pU nicht entnommen werden, wann und warum die Einverständniserklärungen zurückgezogen wurden.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie 00103311 (TOWER)

Studie 00103311 (TOWER)	SOC-Chemotherapie (N=134)	Blinatumomab (N=271)
Alter (in Jahren)		
Median (in–max)	41,1 (18–78)	40,8 (18–80)
Altersgruppe (in Jahren), n (%)		
< 35	60 (44,8)	124 (45,8)
35 bis 54	33 (24,6)	80 (29,5)
55 bis 64	26 (19,4)	34 (12,5)
≥ 65	15 (11,2)	33 (12,2)
Geschlecht, n (%)		
männlich	77 (57,5)	162 (59,8)
weiblich	57 (42,5)	109 (40,2)

<b>Studie 00103311 (TOWER)</b>	<b>SOC- Chemotherapie (N=134)</b>	<b>Blinatumomab (N=271)</b>
<i>Ethnie, n (%)</i>		
hispanisch/Latino	11 (8,2)	26 (9,6)
nicht hispanisch / nicht Latino	122 (91,0)	243 (89,7)
unbekannt	1 (0,7)	2 (0,7)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	112 (83,6)	228 (84,1)
asiatisch	9 (6,7)	19 (7,0)
schwarz/afroamerikanisch	3 (2,2)	5 (1,8)
indianisch oder aus Alaska stammend	1 (0,7)	4 (1,5)
hawaiianisch/andere Pazifik-Insulaner	1 (0,7)	1 (0,4)
gemischt	0	2 (0,7)
andere	8 (6,0)	12 (4,4)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	85 (63,4)	180 (66,4)
davon Deutschland	14 (10,4)	27 (10,0)
USA	15 (11,2)	31 (11,4)
restliche Länder	34 (25,4)	60 (22,1)
<i>B-Vorläufer ALL-Subtypen, n (%)</i>		
C-ALL	29 (21,6)	47 (17,3)
Pre-B-ALL	49 (36,6)	124 (45,8)
Pro-B-ALL	15 (11,2)	30 (11,1)
B-ALL mit wiederkehrender genetischer Abnormalität	18 (13,4)	28 (10,3)
unbekannt	23 (17,2)	42 (15,5)
<i>ECOG-Status, n (%)</i>		
0	52 (38,8)	96 (35,4)
1	61 (45,5)	134 (49,4)
2	20 (14,9)	41 (15,1)
unbekannt	1 (0,7)	0
<i>Primär refraktär, n (%)</i>		
ja	27 (20,1)	46 (17,0)
nein	106 (79,1)	225 (83,0)
unbekannt	1 (0,7)	0
<i>Refraktär zur Salvage-Therapie, n (%)</i>		
ja	34 (25,4)	87 (32,1)
nein	99 (73,9)	182 (67,2)
unbekannt	1 (0,7)	2 (0,7)
<i>Einschlusskriterien für Krankheitsstadium erfüllt, n (%)</i>		
refraktär zur primären oder Salvage-Therapie	54 (40,3)	115 (42,4)
in erstem Rezidiv nach Remissionsdauer von ≤ 12 Monaten	37 (27,6)	76 (28,0)
in unbehandeltem zweiten oder höherem Rezidiv (wenn andere Kriterien nicht zutreffen)	16 (11,9)	32 (11,8)
rezidiv nach alloHSZT (wenn andere Kriterien nicht zutreffen)	27 (20,1)	46 (17,0)
keine Kriterien erfüllt	0	2 (0,7)
<i>Vorangegangene alloHSZT, n (%)</i>		
ja	46 (34,3)	94 (34,7)
nein	87 (64,9)	176 (64,9)
unbekannt	1 (0,7)	1 (0,4)
<i>Vorangegangene Salvage-Therapie, n (%)</i>		
ja	80 (59,7)	164 (60,5)
nein	54 (40,3)	107 (39,5)

<b>Studie 00103311 (TOWER)</b>	<b>SOC-Chemotherapie (N=134)</b>	<b>Blinatumomab (N=271)</b>
<i>Ausgangswert der Blasten im Knochenmark, n (%)</i>		
< 5 %	0	0
5 % bis < 10 %	7 (5,2)	9 (3,3)
10 % bis < 50 %	23 (17,2)	60 (22,1)
≥ 50 %	104 (77,6)	201 (74,2)
unbekannt	0	1 (0,4)
<i>Anzahl vorangegangener Salvage-Therapien, n (%)</i>		
0	65 (48,5)	114 (42,1)
1	43 (32,1)	91 (33,6)
2	16 (11,9)	45 (16,6)
3	5 (3,7)	14 (5,2)
< 3	5 (3,7)	7 (2,6)

Abkürzungen: ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SOC: Standard of Care.

Die Studienpopulation ist hinsichtlich der Baseline-Charakteristika ausgeglichen.

*Tabelle 13: Chemotherapieregime, Dauer der Therapie und Anzahl an Protokollverletzungen in Studie 00103311 (TOWER)*

<b>Studie 00103311 (TOWER)</b>	<b>SOC-Chemotherapie (N=134)</b>	<b>Blinatumomab (N=271)</b>
<i>SOC-Chemotherapieregime, n (%)</i>		
FLAG +/- Anthracyclin	56 (41,8)	-
HDMTX	30 (22,4)	-
Clofarabin	26 (19,4)	-
HiDAC	22 (16,4)	-
<i>Anzahl begonnener Therapiezyklen, n (%)</i>		
1	81 (74,3)	116 (43,4)
2	25 (22,9)	65 (24,3)
3	1 (0,9)	26 (9,7)
4	2 (1,8)	20 (7,5)
5	-	13 (4,9)
6 oder mehr	-	27 (10,1)
MW (SD)	1,3 (0,6)	2,5 (1,9)
Median (min-max)	1,0 (1-4)	2,0 (1-9)
<i>Dauer der Therapie (in Tagen)</i>		
MW (SD)	-	64,2 (56,2)
Median (min-max)	-	54,1 (0-258)
Expositionsdauer bezogen auf die Behandlung in Patientenjahren	14,8	89,0
Anzahl der Patienten mit mindestens einer größeren Protokollverletzung <sup>1)</sup>	12 (9,0)	50 (18,5)

<sup>1)</sup> Protokollverletzungen, die einen Einfluss auf die Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit haben könnten. Die häufigsten Gründe für Protokollverletzungen s. unten im Text.

Abkürzungen: FLAG: Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor; HiDAC: hochdosiertes Cytarabin; HDMTX: hochdosiertes Methotrexat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of Care.

Die meisten Patienten im SOC-Chemotherapie-Arm erhielten FLAG +/- Anthracyclin (41,8 %). Die Patienten, die im SOC-Chemotherapie-Arm randomisiert waren, erhielten bis zu 4 Zyklen Therapie im Vergleich zu Patienten des Blinatumomab-Arms, die bis zu 6 oder mehr Zyklen Therapie erhielten. Im Studienprotokoll wurde beschrieben, dass die Prüfarzte angewiesen wurden, jeweils 6-wöchige Therapiezyklen in beiden Armen und unabhängig vom Chemotherapieregime in der Induktions- und Konsolidierungsphase durchzuführen. Angaben über die tatsächliche Länge der Therapiezyklen für die unterschiedlichen Regime im SOC-Chemotherapie-Arm sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Zudem war die Expositionsdauer in den Zyklen wahrscheinlich unterschiedlich, zumal die Chemotherapien des SOC-Chemotherapie-Arms meist nur über wenige Tage verabreicht wurden (s. Tabelle 3). Aus diesem Grund ist ein Vergleich der Therapiezyklen nicht aussagekräftig. Die Dauer der Therapie in Tagen wurde nur für Blinatumomab angegeben, für den SOC-Chemotherapie-Arm liegen keine Angaben vor. Auch unter Berücksichtigung der 2:1-Randomisierung bzw. der ungleichen Patientenzahl in beiden Gruppen resultiert eine sehr unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer.

Bei doppelt so vielen Patienten im Blinatumomab-Arm trat eine Protokollverletzung auf, die einen Einfluss auf die Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit haben könnte (9,0 vs. 18,5 %). Die häufigsten Gründe für Protokollverletzungen im Blinatumomab-Arm waren die Verabreichung einer falschen Therapie bzw. inkorrekten Dosis (8,1 %) und fehlende Knochenmarksbiopsie (8,5 %). Im SOC-Chemotherapie-Arm war ebenfalls die fehlende Knochenmarksbiopsie der häufigste Grund für Protokollverletzungen (6,0 %), der zweithäufigste Grund (2,2 %) war die Randomisierung in die Studie ohne Erfüllung der Einschlusskriterien (Chemotherapie innerhalb von 2 Wochen vor Einschluss, Toxizität > Grad 1, unzulässiger Bilirubin-Wert).

Der pU berichtete die Gabe von Begleittherapien für die Safety-Population. Mit Ausnahme eines Patienten im SOC-Chemotherapie-Arm erhielten alle Patienten Begleittherapien während der Studie. Am häufigsten (> 50 %) waren in beiden Studienarmen Paracetamol, Dexamethason, Allopurinol und Aciclovir. Begleitmedikationen, die im Blinatumomab-Arm häufiger gegeben wurden als im SOC-Chemotherapie-Arm ( $\geq 10$  % Unterschied) waren Dexamethason (71,5 vs. 53,2 %), Methotrexat (51,7 vs. 26,6 %) und Cytarabin (47,9 vs. 23,9 %). Begleitmedikationen, die im SOC-Chemotherapie-Arm häufiger gegeben wurden als im Blinatumomab-Arm ( $\geq 10$  % Unterschied) waren Blutplättchen (56,9 vs. 39,0 %), Furosemid (60,6 vs. 37,8 %), Vancomycin (39,4 vs. 29,2 %), Filgrastim (60,6 vs. 28,8 %), Ondansetron (63,3 vs. 24,3 %), Magnesiumsulfat (36,7 vs. 22,8 %), Posaconazol (32,1 vs. 19,5 %), rote Blutzellen (24,8 vs. 13,1 %), Metronidazol (31,2 vs. 12,4 %), Linezolid (21,1 vs. 10,9 %) und Metoclopramid (21,1 vs. 10,5 %).

## 2.6.2 Mortalität

Tabelle 14: Ergebnisse zur Mortalität in Studie 00103311 (TOWER)

Studie 00103311 (TOWER)	SOC-Chemotherapie (N=134)	Blinatumomab (N=271)
<b>Gesamtüberleben</b>		
Tod, n (%) <sup>4</sup>	87 (64,9)	164 (60,5)
Überlebensdauer (in Monaten) Median [95%-KI] min–max	4,0 [2,9;5,3] 0,1–20,2	7,7 [5,6;9,6] 0,1–16,0
Stratifizierter Logrank-Test <sup>2</sup> ; p-Wert	p=0,012	
Stratifiziertes HR [95%-KI] <sup>2</sup>	0,71 [0,55;0,93]	

<sup>1</sup>) Im Studienbericht wird beschrieben, dass von den 126 Patienten, die nicht als Verstorbene erfasst wurden, insgesamt 28 (14 in jedem Studienarm) die Studientherapie mit unbekanntem Vitalstatus abgebrochen haben. Die Angabe ist also möglicherweise nicht korrekt.

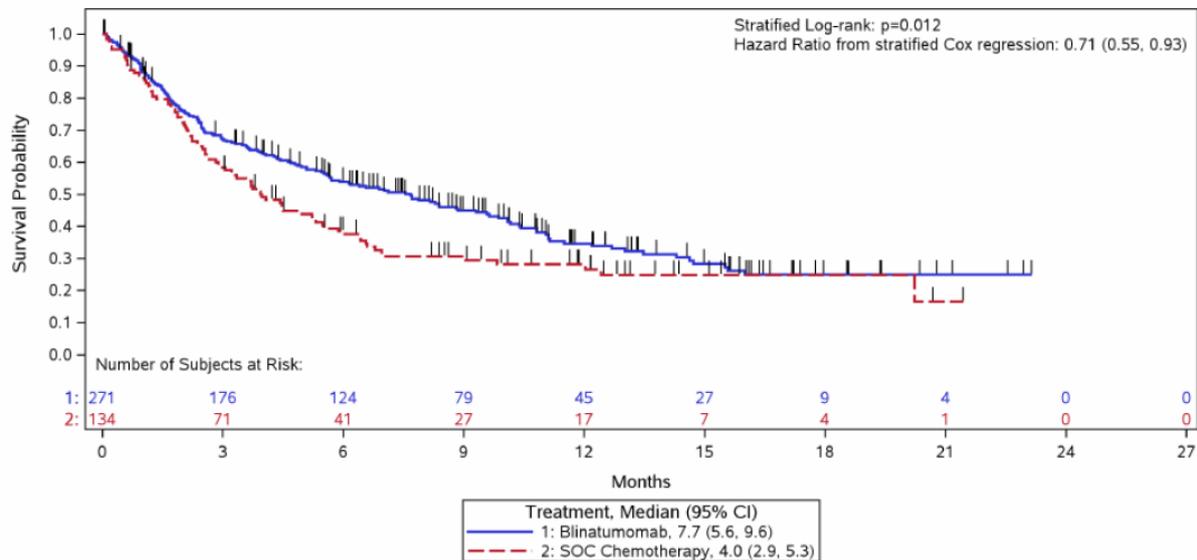
<sup>2</sup>) Stratifikationsfaktoren sind: Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) sowie vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).

<sup>3</sup>) Ein Normalscore < 0 deutet auf weniger zu erwartende Ereignisse für Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm und daher eine längere Überlebensdauer hin.

<sup>4</sup>) Angaben unterscheiden sich von Tabelle 11 aufgrund unterschiedlicher Versionen des CRF (UE- sowie Prüfpräparat CRF“)

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; CRF: Prüfbogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SOC: Standard of Care.

Insgesamt verstarben 60,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, und 64,9 % der Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. Das mediane OS lag im Blinatumomab-Arm bei 7,7 Monaten (95%-KI: [5,6;9,6]) und im SOC-Chemotherapie-Arm bei 4,0 Monaten (95%-KI: [2,9;5,3]). Der p-Wert aus dem stratifizierten Logrank-Test war mit p=0,012 geringer als der kritische p-Wert von 0,0194 berechnet aus der Alpha-Spending-Funktion nach O'Brien-Fleming, der die Grenze für statistische Signifikanz bei einer Informationsgröße von 76,1 % der erwarteten Todesfälle (251 von 330) markierte. Es zeigte sich für Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 % (HR: 0,71; 95%-KI: [0,55;0,93]). Die mediane Follow-up-Zeit war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (11,8 Monate im SOC-Arm und 11,7 Monate im Blinatumomab-Arm).



A censored subject is indicated by a Vertical Bar |.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie 00103311 (TOWER)

Nach etwa drei Monaten zeigen die Kaplan-Meier-Überlebenskurven einen Vorteil von Blinatumomab. Dies entspricht etwa dem Ende der Induktionsphase. Der größte Unterschied der Kurven zeigte sich bei etwa 6 Monaten. Nach 12 Monaten näherten sich die Kurven wieder an und waren nach etwa 16 Monaten gleich, wobei zu diesem Zeitpunkt nur noch sehr wenige Patienten in die Studienarme eingeschlossen waren (nach 15 Monaten waren es im SOC-Chemotherapie-Arm noch 7 Patienten und 27 Patienten im Blinatumomab-Arm).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der primären Analyse.

### 2.6.3 Morbidität

#### Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 und dem ALLSS-Fragebogen

Tabelle 15: Rücklaufquoten der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Symptomskala Zeitpunkt	SOC-Chemotherapie (N=134)		Blinatumomab (N=271)	
	Erwartbarer Rücklauf <sup>1)</sup> n (% bezogen auf FAS)	n (% bezogen auf erwartbaren Rücklauf/ bezogen auf FAS)	Erwartbarer Rücklauf <sup>1)</sup> n (% bezogen auf FAS)	n (% bezogen auf erwartbaren Rücklauf/ bezogen auf FAS)
<b>Fatigue</b>				
Baseline	112 (83,6)	94 (83,9/70,1)	267 (98,5)	244 (91,4/90,0)
Zyklus 1: Tag 8	106 (79,1)	90 (84,9/67,2)	258 (95,2)	239 (92,6/88,2)
Tag 15	102 (76,1)	80 (78,4/59,7)	243 (89,7)	222 (91,4/81,9)
Tag 29	90 (67,2)	62 (68,9/46,3)	218 (80,4)	166 (76,2/61,3)

Symptomskala Zeitpunkt	SOC-Chemotherapie (N=134)		Blinatumomab (N=271)	
	Erwartbarer Rücklauf <sup>1)</sup> n (% bezogen auf FAS)	n (% bezogen auf erwartbaren Rücklauf/ bezogen auf FAS)	Erwartbarer Rücklauf <sup>1)</sup> n (% bezogen auf FAS)	n (% bezogen auf erwartbaren Rücklauf/ bezogen auf FAS)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>				
Baseline	112 (83,6)	94 (83,9/70,1)	267 (98,5)	244 (91,4/90,0)
Zyklus 1: Tag 8	106 (79,1)	90 (84,9/67,2)	258 (95,2)	239 (92,6/88,2)
Tag 15	102 (76,1)	81 (79,4/60,4)	243 (89,7)	221 (91,0/81,5)
Tag 29	90 (67,2)	62 (68,9/46,3)	218 (80,4)	166 (76,2/61,3)
<b>Schmerz</b>				
Baseline	112 (83,6)	95 (84,8/70,9)	267 (98,5)	247 (92,5/91,1)
Zyklus 1: Tag 8	106 (79,1)	89 (84,0/66,4)	258 (95,2)	239 (92,6/88,2)
Tag 15	102 (76,1)	81 (79,4/60,4)	243 (89,7)	221 (91,0/81,5)
Tag 29	90 (67,2)	62 (68,9/46,3)	218 (80,4)	167 (76,6/61,6)
<b>Atemnot</b>				
Baseline	112 (83,6)	95 (84,8/70,9)	267 (98,5)	243 (91,0/89,7)
Zyklus 1: Tag 8	106 (79,1)	88 (83,0/65,7)	258 (95,2)	239 (92,6/88,2)
Tag 15	102 (76,1)	79 (77,5/59,0)	243 (89,7)	222 (91,4/81,9)
Tag 29	90 (67,2)	61 (67,8/45,5)	218 (80,4)	166 (76,2/61,3)
<b>Insomnie</b>				
Baseline	112 (83,6)	94 (83,9/70,1)	267 (98,5)	244 (91,4/90,0)
Zyklus 1: Tag 8	106 (79,1)	89 (84,0/66,4)	258 (95,2)	239 (92,6/88,2)
Tag 15	102 (76,1)	79 (77,5/59,0)	243 (89,7)	221 (91,0/81,5)
Tag 29	90 (67,2)	61 (67,8/45,5)	218 (80,4)	166 (76,2/61,3)
<b>Appetitlosigkeit</b>				
Baseline	112 (83,6)	95 (84,8/70,9)	267 (98,5)	243 (91,0/89,7)
Zyklus 1: Tag 8	106 (79,1)	90 (84,9/67,2)	258 (95,2)	239 (92,6/88,2)
Tag 15	102 (76,1)	81 (79,4/60,4)	243 (89,7)	221 (91,0/81,5)
Tag 29	90 (67,2)	62 (68,9/46,3)	218 (80,4)	166 (76,2/61,3)
<b>Obstipation</b>				
Baseline	112 (83,6)	95 (84,8/70,9)	267 (98,5)	242 (90,6/89,3)
Zyklus 1: Tag 8	106 (79,1)	87 (82,1/64,9)	258 (95,2)	236 (91,5/87,1)
Tag 15	102 (76,1)	79 (77,5/59,0)	243 (89,7)	220 (90,5/81,2)
Tag 29	90 (67,2)	61 (67,8/45,5)	218 (80,4)	167 (76,6/61,6)
<b>Diarrhö</b>				
Baseline	112 (83,6)	94 (83,9/70,1)	267 (98,5)	242 (90,6/89,3)
Zyklus 1: Tag 8	106 (79,1)	89 (84,0/66,4)	258 (95,2)	237 (91,9/87,5)
Tag 15	102 (76,1)	80 (78,4/59,7)	243 (89,7)	220 (90,5/81,2)
Tag 29	90 (67,2)	62 (68,9/46,3)	218 (80,4)	167 (76,6/61,6)

<sup>1)</sup> N bezieht sich nach Angaben der Studienunterlagen auf die Anzahl der Patienten, von denen eine Beantwortung des Fragebogens zu erwarten ist (number of subjects expected). Eine Definition dieser Patientengruppe ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item; FAS: Full-Analysis-Set; SOC: Standard of Care.

Tabelle 16: Rücklaufquote des Gesamtscores des ALLSS-Fragebogens

Symptomskala Zeitpunkt	SOC-Chemotherapie (N=134)		Blinatumomab (N=271)	
	Erwartbarer Rücklauf <sup>1)</sup> n (%), bezogen auf FAS)	n (%), bezogen auf erwartbaren Rücklauf/ bezogen auf FAS)	Erwartbarer Rücklauf <sup>1)</sup> n (%), bezogen auf FAS)	n (%), bezogen auf erwartbaren Rücklauf/ bezogen auf FAS)
<b>Gesamtscore</b>				
Baseline	112 (83,6)	86 (76,8/64,2)	267 (98,5)	223 (83,5/82,3)
Zyklus 1: Tag 8	106 (79,1)	72 (67,9/53,7)	258 (95,2)	210 (81,4/77,5)
Tag 15	102 (76,1)	68 (66,7/50,7)	243 (89,7)	200 (82,3/73,8)
Tag 29	90 (67,2)	52 (57,8/38,8)	218 (80,4)	148 (67,9/54,6)

<sup>1)</sup> N bezieht sich nach Angaben der Studienunterlagen auf die Anzahl der Patienten, von denen eine Beantwortung des Fragebogens zu erwarten ist (number of subjects expected). Eine Definition dieser Patientengruppe ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Abkürzungen: ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; FAS: Full-Analysis-Set; SOC: Standard of Care.

Die Tabelle 15 und Tabelle 16 zeigen die Anzahl der Rückläufe der für die Auswertung der Symptome genutzten Items aus dem EORTC QLQ-C30 und des Gesamtscores des ALLSS-Fragebogens zu Baseline für den ersten Zyklus. Für das Dossier stellte der Hersteller die Anzahl der Rückläufe bezogen auf die Patienten dar, für die eine Beantwortung des Fragebogens noch zu erwarten war. Es ist unklar, für welche Patienten dies zutraf bzw. für welche Patienten warum eine Beantwortung der Fragebögen nicht mehr erwartbar war. Für die Nutzenbewertung wurde der Rücklauf zusätzlich auch bezogen auf alle randomisierten Patienten berechnet. Bezogen auf diese Basis ist der Rücklauf deutlich geringer. Zwar waren zu den angegebenen Zeitpunkten schon einige Patienten in beiden Armen verstorben (s. Abbildung 1), sodass die tatsächlich verfügbare Basis an Patienten, die den Fragebogen ausfüllen konnten, geringer war, als die gesamte FAS-Population und daher der Rücklauf in der voranstehenden Tabelle unterschätzt wird. Die vom pU angegebene Anzahl an Patienten, für die eine Beantwortung des Fragebogens noch zu erwarten war, schließt jedoch nicht nur verstorbene Patienten aus, sondern auch Patienten, die möglicherweise noch zur Beantwortung der Fragebögen zur Verfügung standen, was eine Überschätzung des Rücklaufs (bezogen auf die FAS-Population) zur Folge hat.

Im SOC-Chemotherapie-Arm ging die Zahl an erwartbaren Fragebögen und tatsächlich beantworteten Fragebögen während der ersten zwei Zyklen stärker zurück, als im Blinatumomab-Arm. Bezogen auf die FAS-Population wurden zu Tag 1 des 2. Zyklus im SOC-Chemotherapie-Arm noch von etwa 20 % der Patienten Skalen des EORTC QLQ-C30 beantwortet und von etwa 52 % der Patienten im Blinatumomab-Arm. Für den Gesamtscore des ALLSS-Fragebogens lagen die Quoten für den Rücklauf zu Tag 1 von Zyklus 2, bezogen auf FAS, ebenfalls bei etwa 20 % im SOC-Chemotherapie-Arm und bei etwa 47 % im Blinatumomab-Arm. Die Rücklaufquoten der einzelnen Items des ALLSS-Fragebogens sind nicht dargestellt, sie weichen aber nur geringfügig von den Quoten des Gesamtscores ab.

Auf Basis der FAS-Population beantworteten lediglich zu Baseline mindestens ca. 70 % oder mehr der Patienten in beiden Behandlungsarmen die Items des EORTC QLQ-C30 bzw. des ALLSS-Fragebogens. Für den Blinatumomab-Arm lag diese Quote in Zyklus 1 bis Tag 15 bei mehr als 70 %. Für alle weiteren Zeitpunkte lag die Quote für beide Behandlungsarme deutlich unter 70 %. Zudem unterscheiden sich die Rücklaufquoten erheblich zwischen den Behandlungsarmen. Dies trifft auch bereits auf die Erhebungen zu Baseline zu. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, sind bis

Monat 2 (ca. Mitte des 2. Zyklus) die Überlebenskurven beider Arme ähnlich mit Überlebenswahrscheinlichkeiten über ca. 70 %, sodass die Rücklaufquoten noch rund 70 % hätten erreichen können und die Unterschiede zwischen den Armen nicht anhand unterschiedlicher Überlebensraten erklärt werden können. Die vom pU dargestellten Ergebnisse der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 und des ALLSS-Fragebogens, schließen die Zeitpunkte mit sehr geringen und unterschiedlich hohen Rücklaufquoten ein, was die Interpretierbarkeit der Ergebnisse erheblich einschränkt und ein hohes Verzerrungspotential birgt. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

### Ergänzend herangezogene Endpunkte zur Morbidität

#### Remission

Tabelle 17: Remission während der ersten beiden Therapiezyklen in Studie 00103311 (TOWER)

Studie 00103311 (TOWER)	SOC-Chemotherapie (N=134) n (%)	Blinatumomab (N=271) n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
Rate der CR / CRh / CRi <sup>2)</sup>	33 (24,6)	119 (43,9)	1,78 [1,29; 2,47]; p<0,001
Rate der CR	21 (15,7)	91 (33,6)	2,14 [1,40; 3,28]; p<0,001
Rate der MRD-Remission <sup>3)</sup>	19 (14,2)	81 (29,9)	2,11 [1,34; 3,32]; p<0,001

<sup>1)</sup> Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein).

<sup>2)</sup> Für 65 Patienten (48,5 %) im SOC-Chemotherapie-Arm und 68 Patienten (25,1 %) im Blinatumomab-Arm fehlten Post-Baseline-Angaben zu CR / CRh / CRi. Für diese Patienten wurde von einem Nichtansprechen ausgegangen und die Werte entsprechend imputiert. Da Tod hauptsächlicher Grund für einen Studienabbruch war (s. Tabelle 11) und sich die Sterberaten bis Ende des 2. Zyklus (rund 3 Monate) um ca. 10 % unterschieden (vgl. Abbildung 1) sind die hohen Unterschiede von fehlenden Post-Baseline-Angaben nicht nachvollziehbar bzw. die Imputationsmethode kann zu potentiell verzerrten Ergebnissen zugunsten von Blinatumomab führen.

<sup>3)</sup> Für 65 Patienten (48,5 %) im SOC-Chemotherapie-Arm und 105 Patienten (38,7 %) im Blinatumomab-Arm fehlten Post-Baseline-Angaben zur MRD-Remission. Für diese Patienten wurde von einem Nichtansprechen ausgegangen und die Werte entsprechend imputiert.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; CRh: komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: komplette Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; RR: Relatives Risiko; SOC: Standard of Care.

Die auf der FAS-Population beruhenden Auswertungen der CR, CR / CRh / CRi und der MRD zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab im Vergleich zum SOC-Chemotherapie-Arm. Sensitivitätsanalysen, die nur Patienten einschlossen für die Post-Baseline-Werte des CR, CR / CRh / CRi und MRD vorlagen, zeigten weiterhin einen statistisch signifikanten Vorteil von Blinatumomab bezogen auf CR (p=0,013) und MRD (p=0,002), es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Vorteil bezogen auf CR / CRh / CRi gezeigt werden (p=0,063). Eine Sensitivitätsanalyse für die MRD-Remissionsrate, in der nur mittels PCR-Analyse erfasste MRD berücksichtigt wurden, bestätigte die Ergebnisse der primären Analyse der MRD.

### Anteil der Patienten, die Post-Baseline eine alloHSZT erhielten

*Tabelle 18: Post-Baseline-alloHSZT in Studie 00103311 (TOWER)*

<b>Studie 00103311 (TOWER)</b>	<b>SOC-Chemotherapie (N=134) n (%)</b>	<b>Blinatumomab (N=271) n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b>
Rate der Patienten mit Post-Baseline-alloHSZT	32 (23,9)	65 (24,0)	1,00 [0,69;1,45]; p=0,98

<sup>1)</sup> Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, stratifiziert nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein). RR und 95%-KI basieren auf eigenen Berechnungen.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SOC: Standard of Care.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten des Blinatumomab- und des SOC-Chemotherapie-Arms bezüglich der Rate an allogenen Stammzelltransplantationen nach Baseline.

#### **2.6.4 Lebensqualität**

Die Lebensqualität wurde auf Basis des Items allgemeiner Gesundheitszustand, der 5 Funktionskalen und des Items zu finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Rücklaufquoten dieser Items und Skalen sind vergleichbar mit den in Tabelle 15 dargestellten Rücklaufquoten für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Daraus ergeben sich wie auch bei der Auswertung der Symptome erhebliche Unsicherheiten bezüglich der Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

#### **2.6.5 Sicherheit**

Die Auswertung der sicherheitsrelevanten Endpunkte basiert auf der Safety-Population. Die Angaben beziehen sich auf Ereignisse, die ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder der Nachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand) bis zum Daten-Cut-off am 4. Januar 2016 auftraten. Entsprechend des Studienprotokolls wurde die Tumorprogression des primären Tumors nicht als UE gewertet. Das Neuauftreten oder die Progression von Symptomen der Erkrankung im Vergleich zu Baseline wurden hingegen als UE betrachtet. Das Auftreten von neuen malignen Erkrankungen wurden als UE erfasst.

Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, hatten eine längere Expositionsdauer bezogen auf die Behandlung (89,0 vs. 14,8 Patientenjahre). Der pU hat zwar für folgende Gruppen post hoc expositionadjustierte Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre bezogen auf die Anzahl der berichteten Ereignisse angegeben: Alle UE nach Therapiebeginn, UE von mindestens CTCAE-Grad 3, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch aufgrund von UE sowie Tod aufgrund von UE. Zusätzlich wurden die expositionadjustierten Inzidenzraten bezogen auf die Anzahl der UE und SUE für die Systemorganklassen sowie u. a. für UE von besonderem Interesse bezogen auf die Preferred Terms (PT) angegeben. Diese Ergebnisse werden in dieser Nutzenbewertung jedoch nicht dargestellt, da sich zum einen die Berechnungen nicht auf die Anzahl der Patienten, sondern auf die Anzahl der Ereignisse bezog, zum anderen da keine

Erläuterungen zu den zugrundeliegenden Annahmen und deren Richtigkeit (z. B. ähnliches Risiko über gesamte Beobachtungszeit) gegeben wurden.

Zudem wurden vom pU keine ggf. geeigneteren Methoden wie Ereigniszeitanalysen diskutiert und deren Ergebnisse demnach auch nicht dargestellt. Im Folgenden sind daher nur die rohen (für einen Vergleich verzerrten) Raten dargestellt, auf deren Basis die Sicherheit deskriptiv beschrieben wird.

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 19: Überblick über die UE in Studie 00103311 (TOWER)

Studie 00103311 (TOWER)	SOC-Chemotherapie (N=109) n (%)	Blinatumomab (N=267) n (%)
UE	108 (99,1)	263 (98,5)
UE von CTCAE-Grad $\geq 3$	100 (91,7)	231 (86,5)
SUE	49 (45,0)	165 (61,8)
Therapieunterbrechung aufgrund UE	6 (5,5)	86 (32,2)
Therapieabbruch aufgrund UE	9 (8,3)	33 (12,4)
Therapieabbruch aufgrund SUE	7 (6,4)	28 (10,5)
Tod aufgrund UE	19 (17,4)	51 (19,1)

<sup>1)</sup> Die p-Werte wurden für das Dossier anhand eines Chi<sup>2</sup>-Tests berechnet.

<sup>2)</sup> Aufgrund der geringen Fallzahl im SOC-Chemotherapie-Arm wurde kein Effektschätzer berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Standard of Care; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 20: UE mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % in Studie 00103311 (TOWER)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	SOC-Chemotherapie (N=109) n (%)	Blinatumomab (N=267) n (%)
<b>Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems</b>	<b>83 (76,1)</b>	<b>183 (68,5)</b>
Anämie	46 (42,2)	69 (25,8)
Febrile Neutropenie	43 (39,4)	64 (24,0)
Neutropenie	33 (30,3)	53 (19,9)
Thrombozytopenie	32 (29,4)	47 (17,6)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>79 (72,5)</b>	<b>171 (64,0)</b>
Pneumonie	16 (14,7)	16 (6,0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>4 (3,7)</b>	<b>63 (23,6)</b>
Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)	0	38 (14,2)
<b>Untersuchungen</b>	<b>40 (36,7)</b>	<b>111 (41,6)</b>
Alanin-Aminotransferase erhöht	11 (10,1)	24 (9,0)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (11,9)	17 (6,4)
Neutrophilenzahl vermindert	11 (10,1)	10 (3,7)

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>SOC-Chemotherapie</b> <b>(N=109)</b> <i>n (%)</i>	<b>Blinatumomab</b> <b>(N=267)</b> <i>n (%)</i>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>57 (52,3)</b>	<b>113 (42,3)</b>
Hypokaliämie	30 (27,5)	45 (16,9)
Hypomagnesiämie	18 (16,5)	29 (10,9)
verminderter Appetit	15 (13,8)	18 (6,7)
Hypalbuminämie	11 (10,1)	13 (4,9)
<b>Psychische Störungen</b>	<b>21 (19,3)</b>	<b>69 (25,8)</b>
Schlaflosigkeit	10 (9,2)	28 (10,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>45 (41,3)</b>	<b>140 (52,4)</b>
Kopfschmerzen	32 (29,4)	77 (28,8)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>15 (13,8)</b>	<b>27 (10,1)</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>27 (24,8)</b>	<b>49 (18,4)</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>28 (25,7)</b>	<b>62 (23,2)</b>
Hypotonie	13 (11,9)	32 (12,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>36 (33,0)</b>	<b>99 (37,1)</b>
Husten	6 (5,5)	39 (14,6)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>87 (79,8)</b>	<b>150 (56,2)</b>
Diarrhöe	38 (34,9)	58 (21,7)
Übelkeit	46 (42,2)	51 (19,1)
Obstipation	28 (25,7)	34 (12,7)
Erbrechen	26 (23,9)	33 (12,4)
Stomatitis	14 (12,8)	18 (6,7)
Bauchschmerzen	19 (17,4)	17 (6,4)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>16 (14,7)</b>	<b>30 (11,2)</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>41 (37,6)</b>	<b>89 (33,3)</b>
Hautausschlag	13 (11,9)	19 (7,1)
<b>Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>37 (33,9)</b>	<b>110 (41,2)</b>
Rückenschmerzen	10 (9,2)	35 (13,1)
Knochenschmerzen	8 (7,3)	30 (11,2)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>25 (22,9)</b>	<b>35 (13,1)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle</b>	<b>84 (77,1)</b>	<b>210 (78,7)</b>
Pyrexie	49 (45,0)	159 (59,6)
Periphere Ödeme	16 (14,7)	39 (14,6)
Fatigue	14 (12,8)	34 (12,7)
Asthenie	11 (10,1)	21 (7,9)
Schüttelfrost	12 (11,0)	19 (7,1)
Schleimhautentzündung	14 (12,8)	9 (3,4)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>10 (9,2)</b>	<b>38 (14,2)</b>

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: Standard of Care; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten UE im SOC-Chemotherapie-Arm im Bereich gastrointestinale Erkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle und Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems auf und im Blinatumomab-Arm im Bereich allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle, Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (s. Tabelle 20). UE bezogen auf die Systemorganklassen, die im Blinatumomab-Arm häufiger auftraten als im SOC-Chemotherapie-Arm (> 5 % Unterschied) waren Erkrankungen des Immunsystems (23,6 vs. 3,7 % u. a. mit CRS 14,2 vs. 0 % und Hypogammaglobulinämie 6,0 vs. 0,9 %), Erkrankungen des Nervensystems (52,4 vs. 41,3 %, u. a. mit Tremor 9,7 vs. 0 %), psychische Störungen (25,8 vs. 19,3 %), Bindegewebs- und Knochenkrankungen (41,2 vs. 33,9 %) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (14,2 vs. 9,2 %). UE bezogen auf Systemorganklassen, die im SOC-Chemotherapie-Arm häufiger auftraten als im Blinatumomab-Arm (> 5 % Unterschied) waren Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (76,1 vs. 68,5 %), Herzerkrankungen (24,8 vs. 18,4 %), gastrointestinale Erkrankungen (79,8 vs. 56,2 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (72,5 vs. 64,0 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (52,3 vs. 42,3 %) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (22,9 vs. 13,1 %).

Die häufigsten UE bezogen auf PT waren im Blinatumomab-Arm Fieber (59,6 %), Kopfschmerzen (28,8 %), Anämie (25,8 %), febrile Neutropenie (24,0 %) und Durchfall (21,7 %). Im SOC-Chemotherapie-Arm traten am häufigsten Fieber (45,0 %), Anämie (42,2 %), Übelkeit (42,2 %), febrile Neutropenie (39,4 %) und Durchfall (34,9 %) auf (s. Tabelle 20). UE, die im Blinatumomab-Arm häufiger auftraten als im SOC-Chemotherapie-Arm (mindestens 3 % Unterschied) waren Fieber (59,6 vs. 45,0 %), Husten (14,6 vs. 5,5 %), CRS (14,2 vs. 0 %), Rückenschmerzen (13,1 vs. 9,2 %), Knochenschmerzen (11,2 vs. 7,3 %), Hypogammaglobulinämie (6,0 vs. 0,9 %), Infektionen der oberen Atemwege (7,1 vs. 0,9 %), Nasopharyngitis (4,9 vs. 0 %), Harnwegsinfekt (4,9 vs. 1,8 %), Überdosierung (3,0 vs. 0 %), erhöhte Transaminase (3,7 vs. 0 %), Tremor (9,7 vs. 0 %), Somnolenz (5,2 vs. 0,9 %) und Parästhesie (4,9 vs. 0,9 %).

Die Anzahl an UE der CTCAE Grade  $\geq 3$  war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (s. Tabelle 19). Im Blinatumomab-Arm waren die häufigsten ( $\geq 5$  %) UE des CTCAE-Grads  $\geq 3$  bezogen auf PT febrile Neutropenie (21,3 %), Anämie (19,9 %), Neutropenie (17,6 %), Thrombozytopenie (14,6 %), Fieber (7,1 %) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (5,6 %). Im SOC-Chemotherapie-Arm waren die häufigsten ( $\geq 5$  %) UE der CTCAE Grade  $\geq 3$  bezogen auf PT febrile Neutropenie (34,9 %) und Anämie (34,9 %), Thrombozytopenie (27,5 %), Neutropenie (26,6 %), verminderte Thrombozytenzahl (11,9 %), Pneumonie, Neutrophilenzahl vermindert und Hypokalämie (jeweils 10,1 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (8,3 %), Sepsis und Hyperglykämie (jeweils 6,4 %), Anzahl weißer Blutkörperchen erniedrigt und Bakteriämie (jeweils 5,5 %).

SUE traten im Blinatumomab-Arm häufiger auf als im SOC-Chemotherapie-Arm (s. Tabelle 19). Bezogen auf Systemorganklasse waren die meisten SUE Fälle von Infektionen und parasitären Erkrankungen (28,1 % im Blinatumomab-Arm vs. 30,3 % im SOC-Chemotherapie-Arm). Bezogen auf die PT waren die häufigsten SUE ( $\geq 2$  %) im Blinatumomab-Arm febrile Neutropenie (8,6 %), Fieber (6,0 %) und Sepsis (4,9 %). Im SOC-Chemotherapie-Arm waren dies febrile Neutropenie (11,0 %) und Sepsis (6,4 %) sowie septischer Schock und Bakteriämie (jeweils 2,8 %). SUE, die im Blinatumomab-Arm häufiger auftraten als im SOC-Chemotherapie-Arm (> 2 % Unterschied) waren Fieber (6,0 vs. 0,9 %), Überdosierung (3,0 vs. 0 %) und CRS (2,6 vs. 0 %).

UE, die zu einer Unterbrechung der Therapie führten, traten im Blinatumomab-Arm häufiger auf als im SOC-Chemotherapie-Arm (s. Tabelle 19). Bezogen auf die Systemorganklasse waren UE,

die zu einer Unterbrechung der Therapie führten, im Blinatumomab-Arm am häufigsten Fälle von Infektionen und parasitären Erkrankungen (7,5 %) gefolgt von allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle und Erkrankungen des Nervensystems (jeweils 7,1 %) und im SOC-Chemotherapie-Arm am häufigsten Fälle von Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems und gastrointestinalen Erkrankungen (jeweils 2,8 %). Bezogen auf PT trat kein UE, das zu einer Unterbrechung der Therapie führte, im SOC-Chemotherapie-Arm häufiger als bei 2 Patienten auf. Im Blinatumomab-Arm waren Ereignisse, die bei mehr als 3 Patienten zu einer Unterbrechung der Therapie führten CRS (4,1 %), Fieber (3,0 %), Neutropenie (1,9 %) und Infektionen, die in Zusammenhang mit der Blinatumomab-Gabe standen (1,5 %). SUE, die zu einer Unterbrechung der Therapie führten, traten im Blinatumomab-Arm bei 19,5 % der Patienten auf und im SOC-Chemotherapie-Arm bei 3,7 % der Patienten. Dabei traten am häufigsten im Blinatumomab-Arm ( $\geq 3$  Patienten) CRS (2,2 %) und Fieber (1,1 %) auf. Alle anderen SUE, die zu Unterbrechung der Therapie führten, traten bei weniger als 3 Patienten auf.

UE, die zu einem endgültigen Abbruch der Therapie führten, traten im Blinatumomab-Arm etwas häufiger auf als im SOC-Chemotherapie-Arm (s. Tabelle 19). Bezogen auf die Systemorganklassen waren UE, die zu einem Abbruch der Therapie führten, im Blinatumomab-Arm am häufigsten Fälle von Infektionen und parasitären Erkrankungen (3,4 %), gefolgt von Erkrankungen des Nervensystems (3,0 %) und im SOC-Chemotherapie-Arm Fälle von Infektionen und parasitären Erkrankungen (4,6 %). Mit Ausnahme von hämatophagischer Histiozytose, die bei 2 Patienten im Blinatumomab-Arm auftrat, traten alle Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten, in beiden Armen jeweils nur einmal auf.

Tod aufgrund von UE trat in beiden Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf (s. Tabelle 19). In beiden Behandlungsarmen traten die meisten fatalen UE bezogen auf die Systemorganklassen in Form von Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (Blinatumomab-Arm: 11,2 %, SOC-Chemotherapie-Arm: 11,9 %). In der Systemorganklasse allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle traten im Blinatumomab-Arm 5 Todesfälle auf (1,9 %), wohingegen im SOC-Chemotherapie-Arm kein Patient verstarb. Bezogen auf die PT war das häufigste Ereignis in beiden Armen die Sepsis (3,0 vs. 3,7 %). Weitere fatale Ereignisse, die bei mehr als einer Person auftraten, waren im Blinatumomab-Arm septischer Schock (2,2 %), Multiorganversagen (1,1 %), bakterielle Sepsis, bronchopulmonale Aspergillose, Pilzsepsis, neutropenische Sepsis, Pneumonie und akuter Atemstillstand (jeweils 0,7 %). Neben der Sepsis traten im SOC-Chemotherapie-Arm nur Bakteriämie und Atemstillstand bei mehr als einem Patienten auf (jeweils 1,8 %). Bei jeweils 8 Patienten in jedem Behandlungsarm wurde vom Prüfarzt ein Zusammenhang des fatalen UE mit der Prüfmedikation vermutet. Von den 8 Todesfällen, die als mit Blinatumomab in Zusammenhang stehend eingestuft wurden, waren 7 Fälle schwerer Infektionen und ein Atemstillstand.

### **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

UE von besonderem Interesse waren: neurologische Ereignisse, CRS, Infusionsreaktionen, Infektionen, erhöhte Leberwerte, Tumorlyse-Syndrom, Neutropenie, akute Pankreatitis, Medikationsfehler, embolische und thrombotische Ereignisse, Zytopenie, Lymphopenie, Kapillarleck-Syndrom, vermindertes Immunglobulin und progressive multifokale Leukenzephalopathie.

Tabelle 21: UE von besonderem Interesse in Studie 00103311 (TOWER)

<b>Studie 00103311 (TOWER)</b>	<b>SOC-Chemotherapie (N=109) n (%)</b>	<b>Blinatumomab (N=267) n (%)</b>
<b>Neurologische Ereignisse</b>	<b>54 (49,5)</b>	<b>163 (61,0)</b>
SUE	2 (1,8)	18 (6,7)
CTCAE-Grad $\geq$ 3	9 (8,3)	25 (9,4)
Therapieunterbrechung	1 (0,9)	17 (6,4)
Therapieabbruch	1 (0,9)	10 (3,7)
<b>CRS</b>	<b>0</b>	<b>43 (16,1)</b>
SUE	0	10 (3,7)
CTCAE-Grad $\geq$ 3	0	13 (4,9)
Therapieunterbrechung	0	13 (4,9)
Therapieabbruch	0	3 (1,1)
<b>Infusionsreaktion</b>	<b>9 (8,3)</b>	<b>91 (34,1)</b>
SUE	0	0
CTCAE-Grad $\geq$ 3	1 (0,9)	9 (3,4)
Therapieunterbrechung	0	9 (3,4)
Therapieabbruch	0	0
<b>Infektionen</b>	<b>79 (72,5)</b>	<b>171 (64,0)</b>
SUE	33 (30,3)	75 (28,1)
CTCAE-Grad $\geq$ 3	57 (52,3)	91 (34,1)
Therapieunterbrechung	2 (1,8)	20 (7,5)
Therapieabbruch	5 (4,8)	9 (3,4)
<b>Erhöhte Leberwerte</b>	<b>27 (24,8)</b>	<b>58 (21,7)</b>
SUE	0	3 (1,1)
CTCAE-Grad $\geq$ 3	16 (14,7)	34 (12,7)
Therapieunterbrechung	3 (2,8)	4 (1,5)
Therapieabbruch	0	1 (0,4)
<b>Tumorlyse-Syndrom</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>10 (3,7)</b>
SUE	0	3 (1,1)
CTCAE-Grad $\geq$ 3	1 (0,9)	8 (3,0)
Therapieunterbrechung	0	1 (0,4)
Therapieabbruch	0	1 (0,4)
<b>Neutropenie</b>	<b>70 (64,2)</b>	<b>111 (41,6)</b>
SUE	15 (13,8)	28 (10,5)
CTCAE-Grad $\geq$ 3	63 (57,8)	101 (37,8)
Therapieunterbrechung	0	7 (2,6)
Therapieabbruch	2 (1,8)	1 (0,4)
<b>Akute Pankreatitis</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>1 (0,4)</b>
SUE	1 (0,9)	0
CTCAE-Grad $\geq$ 3	1 (0,9)	1 (0,4)
Therapieunterbrechung	1 (0,9)	0
Therapieabbruch	0	0

Studie 00103311 (TOWER)	SOC-Chemotherapie (N=109) n (%)	Blinatumomab (N=267) n (%)
<b>Medikationsfehler</b>	<b>0</b>	<b>12 (4,5)</b>
SUE	0	12 (4,5)
CTCAE-Grad $\geq 3$	0	4 (1,5)
Therapieunterbrechung	0	1 (0,4)
Therapieabbruch	0	0
<b>Embolische und thrombotische Ereignisse</b>	<b>9 (8,3)</b>	<b>16 (6,0)</b>
SUE	2 (1,8)	3 (1,1)
CTCAE-Grad $\geq 3$	2 (1,8)	4 (1,5)
Therapieunterbrechung	0	1 (0,4)
Therapieabbruch	0	1 (0,4)
<b>Zytopenie</b>	<b>79 (72,5)</b>	<b>160 (59,9)</b>
SUE	17 (15,6)	34 (12,7)
CTCAE-Grad $\geq 3$	74 (67,9)	141 (52,8)
Therapieunterbrechung	3 (2,8)	8 (3,0)
Therapieabbruch	2 (1,8)	2 (0,7)
<b>Lymphopenie</b>	<b>4 (3,7)</b>	<b>5 (1,9)</b>
SUE	0	0
CTCAE-Grad $\geq 3$	4 (3,7)	4 (1,5)
Therapieunterbrechung	0	0
Therapieabbruch	0	0
<b>Vermindertes Immunglobulin</b>	<b>2 (1,8)</b>	<b>26 (9,7)</b>
SUE	0	0
CTCAE-Grad $\geq 3$	0	7 (2,6)
Therapieunterbrechung	0	0
Therapieabbruch	0	0
<b>Progressive multifokale Leukenzephalopathie</b>	<b>0</b>	<b>2 (0,7)</b>
SUE	0	2 (0,7)
CTCAE-Grad $\geq 3$	0	2 (0,7)
Therapieunterbrechung	0	0
Therapieabbruch	0	2 (0,7)

<sup>1)</sup> Eigene Berechnungen.

<sup>2)</sup> Aufgrund der geringen Fallzahl in mindestens einem der Behandlungsarme wurde kein Effektschätzer berechnet.

Abkürzungen: CRS: Zytokinfreisetzungs-Syndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Standard of Care; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

UE von besonderem Interesse, die im Blinatumomab-Arm häufiger auftraten als im SOC-Chemotherapie-Arm, waren neurologische Ereignisse, CRS, Infusionsreaktionen, Tumorlyse-Syndrom, Medikationsfehler und vermindertes Immunglobulin. Infektionen, erhöhte Leberwerte, Neutropenie, embolische und thrombotische Ereignisse, Zytopenie und Lymphopenie traten im SOC-Chemotherapie-Arm häufiger auf als im Blinatumomab-Arm. Es wurden in beiden Therapiearmen keine Fälle des Kapillarleck-Syndroms berichtet.

Folgende neurologische Ereignisse traten im Blinatumomab-Arm häufiger auf als im SOC-Chemotherapie-Arm (> 2 % Unterschied): Tremor (9,7 vs. 0 %), Somnolenz (5,2 vs. 0,9 %), Parästhesie (4,9 vs. 0,9 %), Hypästhesie (2,6 vs. 0 %).

### 2.6.6 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte OS, CR, CR / CRh / CRi und EFS durchgeführt. Im Folgenden werden nur Subgruppenanalysen für den bewertungsrelevanten Endpunkt OS dargestellt.

Die Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt OS waren generell konsistent mit dem Ergebnis der primären Analyse. Im Folgenden werden nur Subgruppenergebnisse dargestellt, sofern in beiden Therapiegruppen jeweils mindestens 10 Patienten ein Ereignis hatten und sich hinsichtlich der Signifikanz bezüglich der Subgruppenmerkmale Unterschiede zeigten.

Für die Subgruppenmerkmale Anzahl an vorangegangenen Salvage-Therapien zeigte sich kein signifikantes Ergebnis für Blinatumomab bei  $\geq 2$  Salvage-Therapien (HR: 1,13; 95%-KI: [0,64;1,99]), im Vergleich zu keiner oder einer vorangegangenen Salvage-Therapie, wo Blinatumomab der Kontrollgruppe statistisch signifikant überlegen war (keine Salvage-Therapie: HR: 0,60; 95%-KI: [0,39;0,91]; eine Salvage-Therapie: HR: 0,59; 95%-KI: [0,38;0,91]). Der p-Wert für den Test auf Interaktion lag bei 0,16. Für das Subgruppenmerkmal r/r-Status, lag das HR für primär refraktäre Patienten bei 1,0 (95%-KI: [0,51;1,97]). Für Patienten mit einer Remission (HR: 0,73; 95%-KI [0,47;1,14]) bzw.  $\geq 2$  vorangegangenen Remissionen (HR: 0,32; 95%-KI: [0,16;0,64]) zeigten sich Vorteile von Blinatumomab. Der p-Wert für den Test auf Interaktion lag bei 0,16. Für das Subgruppenmerkmal SOC-Chemotherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab gegenüber Clofarabin bzw. Clofarabin-basierte Therapie (HR: 1,33; 95%-KI: [0,72;2,46]). Der Vergleich mit FLAG war statistisch signifikant (HR: 0,52; 95%-KI: [0,34;0,79]). Die Vergleiche mit HiDAC (HR: 0,92; 95%-KI: [0,47;1,80]) und HDMTX (HR: 0,68; 95%-KI: [0,40;1,15]) waren ebenfalls nicht statistisch signifikant, tendierten aber bezüglich des HR eher in Richtung eines Vorteils von Blinatumomab. Der p-Wert für den Test auf Interaktion lag bei 0,072.

### 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 in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Post-Zulassungsstudie 00103311 (TOWER) stimmt mit der Zulassungspopulation laut Fachinformation überein [2]. Anders als in der bereits zuvor bewerteten einarmigen, multizentrischen, offenen Phase-II-Zulassungsstudie MT103-211 [3], waren in der Studie 00103311 (TOWER) auch Patienten eingeschlossen, die nach der Erstlinie refraktär waren oder ein Rezidiv aufwiesen, die ein spätes Rezidiv aufwiesen (> 12 Monate nach Erreichen einer Remission) und bei denen mehr als 10 % Blasten im Knochenmark nachgewiesen wurden. In der Phase-II-Studie MT103-211 wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens nach der Zweitlinientherapie refraktär waren oder ein Rezidiv aufwiesen, die ein frühes Rezidiv aufwiesen und die nicht mehr als 10 % Blasten im Knochenmark aufwiesen. Diese Patienten sind von der Zulassung laut Fachinformation umfasst, sodass die Studie 00103311 (TOWER) die Patientenpopulation umfassender abbildet, als die Studie MT103-211.

Es wurden 41 der 405 (10,1 %) in die Studie eingeschlossenen Patienten in Deutschland eingeschlossen. Eine Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext kann angenommen werden.

#### 3.2 Design und Methodik der Studie

Die Post-Zulassungsstudie 00103311 (TOWER) ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Blinatumomab vs. Standard-of-Care (SOC)-Chemotherapie. Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Blinatumomab- bzw. SOC-Chemotherapie-Gruppe randomisiert. Insgesamt wurden 405 Patienten randomisiert, 271 in den Blinatumomab-Arm und 134 in den SOC-Chemotherapie-Arm. Der erste Studienteilnehmer wurde am 3. Januar 2014 in die Studie eingeschlossen, der letzte Studienteilnehmer am 25. September 2015. Der Daten-Cut-off der Studie war der 4. Januar 2016.

In der Induktionsphase der Studie erhielten die Patienten entweder 2 Zyklen Blinatumomab (jeweils 6 Wochen pro Zyklus) oder 2 Zyklen SOC-Chemotherapie. In der anschließenden Konsolidierungsphase konnten Patienten, die ein Ansprechen des Knochenmarks oder eine komplette Remission mit partieller / unvollständiger Erholung (CR / CRh / CRi) des peripheren Blutbildes in der Induktionsphase erreichten, weitere 3 Zyklen ihrer zugewiesenen Therapie als Konsolidierungstherapie erhalten. An die Konsolidierungsphase schloss sich die Erhaltungsphase an, in der Patienten, die 2 Zyklen Induktionstherapie und 3 weitere Zyklen Konsolidierungstherapie erhalten hatten und die weiterhin ein Ansprechen des Knochenmarks oder ein CR / CRh / CRi aufwiesen, die ihnen zugewiesene Therapie weitere 12 Monate erhalten konnten.

Das Studienende war definiert als Auftreten des 330. Todesfalls. Die Durchführung von Interimsanalysen war geplant bei Erreichen von 50 % (n=165) und 75 % (n=248) der 330 Todesfälle. Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse am 4. Januar 2016 lag der p-Wert für den Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter dem präspezifizierten p-Wert, ab dem ein Abbruch der Studie aufgrund von Wirksamkeit laut SAP vorgenommen werden konnte. Die Studie wurde daraufhin frühzeitig gestoppt.

Die Patienten des Kontrollarms erhielten entsprechend des Studienprotokolls eine von vier präspezifizierten Chemotherapie-Optionen, die vom Prüfarzt bestimmt wurde:

- FLAG (Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor) +/- Anthracyclin-basierte Therapie (z. B. Idarubicin; Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m<sup>2</sup> an Tag 1 bis 5).
- HiDAC-basierte Therapie mit Cytarabin  $\geq 1$  g/m<sup>2</sup>/Tag  $\pm$  Anthracycline und / oder in Kombination mit anderen Präparaten, z. B. native E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien.
- HDMTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Präparaten, z. B. nativer E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien.
- Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage oder Clofarabin-basierte Therapie.

Fludarabin ist in Deutschland nur für die Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei Patienten mit ausreichenden Knochenmarkreserven zugelassen, nicht für die ALL. Cytarabin ist für die Behandlung der Meningeosis lymphomatosa, in der Regel zur Linderung der Krankheitssymptome zugelassen. Das Anthracyclin Idarubicin ist in Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei unvorbehandelten Patienten mit akuten myeloischen Leukämien im Erwachsenenalter zugelassen. Andere Anthracycline, wie Daunorubicin und Doxorubicin sind auch zur Remissionsinduktion bei ALL zugelassen. Asparaginase ist als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie der ALL zugelassen. Methotrexat in hoher Dosierung ist zugelassen zur Behandlung der ALL jeweils in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln. Clofarabin ist zur Behandlung von ALL bei pädiatrischen Patienten zugelassen, die nach mindestens zwei Vorbehandlungen ein Rezidiv erleiden oder refraktär sind und wenn erwartet wird, dass keine andere Behandlungsoption zu einem dauerhaften Ansprechen führt.

Insgesamt zeigt sich, dass nicht alle Therapieregime der Vergleichstherapie vollumfänglich in Deutschland für die Therapie erwachsener Patienten mit Ph-, r/r B-Vorläufer ALL zugelassen sind. Die Ergebnisse des Kontrollarms sind somit nicht uneingeschränkt auf Deutschland übertragbar.

Im Studienprotokoll wurde beschrieben, dass die Prüfarzte angewiesen wurden, jeweils 6-wöchige Therapiezyklen in beiden Armen und unabhängig vom Chemotherapieregime in der Induktions- und Konsolidierungsphase durchzuführen. Angaben über die tatsächliche Länge der Therapiezyklen für die unterschiedlichen Regime im SOC-Chemotherapie-Arm sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Es wurde nicht erläutert, inwieweit der fixe Therapiezyklus des Blinatumomab-Arms von 6 Wochen adäquat auf die unterschiedlichen Chemotherapien im Kontrollarm übertragbar ist. Daraus ergibt sich eine Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse der Kontrollgruppe.

Die Studienpopulation war hinsichtlich der Baseline-Charakteristika ausgeglichen. Es ist jedoch bemerkenswert, dass deutlich mehr Patienten im SOC-Chemotherapie-Arm nach Randomisierung keine Therapie mit der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhielten (18,7 vs. 1,5 %). Dies geschah im SOC-Chemotherapie-Arm überwiegend aufgrund der Anfrage der Studienteilnehmer (16,7 %). Auch zogen mehr Patienten im SOC-Chemotherapie-Arm die Einverständniserklärung zurück im Vergleich zu Patienten im Blinatumomab-Arm (11,2 vs. 5,2 % bezogen auf diejenigen

Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen). Es konnte den Unterlagen des pU nicht entnommen werden, wann und warum die Einverständniserklärungen zurückgezogen wurden.

Bei doppelt so vielen Patienten im Blinatumomab-Arm trat eine Protokollverletzung auf, die einen Einfluss auf die Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit haben könnte (9,0 vs. 18,5 %). Die häufigsten Gründe für Protokollverletzungen im Blinatumomab-Arm waren die Verabreichung einer falschen Therapie bzw. inkorrekten Dosis (8,1 %) und fehlende Knochenmarksbiopsie (8,5 %). Im SOC-Chemotherapie-Arm war ebenfalls die fehlende Knochenmarksbiopsie der häufigste Grund für Protokollverletzungen (6,0 %), der zweithäufigste Grund (2,2 %) war die Randomisierung in die Studie ohne Erfüllung der Einschlusskriterien (Chemotherapie innerhalb von 2 Wochen vor Einschluss, Toxizität > Grad 1, unzulässiger Bilirubin-Wert). Fälle von Verabreichen einer falschen Therapie bzw. inkorrekten Dosis traten im SOC-Chemotherapie-Arm nicht auf. Der pU begründet den Unterschied bezüglich des Verabreichens einer falschen Therapie bzw. inkorrekten Dosis damit, dass aufgrund der kontinuierlichen i.v.-Gabe von Blinatumomab im Vergleich zu wenigen Stunden der Gabe der Vergleichsmedikation eine höhere Wahrscheinlichkeit bestünde, Dosierungsfehler zu beobachten.

Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die Zuweisung der Chemotherapie im SOC-Chemotherapie-Arm wurde nach Randomisierung in diesen Arm durch den Prüfarzt vorgenommen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die erst nach Randomisierung erfolgte Zuweisung zu einer Chemotherapie im SOC-Chemotherapie-Arm eine Verzerrung hinsichtlich der Wahl der Chemotherapie auf Seiten der Prüfarzte stattfand. Deutlich mehr Patienten im SOC-Chemotherapie-Arm erhielten nach Randomisierung keine Therapie mit der ihnen zugewiesenen Studienmedikation (18,7 vs. 1,5 %). Daten über diese Patienten liegen nicht vor. Auch ist fraglich, ob die Vergleichbarkeit der Baseline-Charakteristika ohne die nicht-behandelten Patienten noch ausreichend adäquat gewährleistet war. Eine Verzerrung aufgrund der ungleichen Anzahl an Patienten, die die ihnen zugewiesene Therapie erhielten, kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt.

### **3.3 Wirksamkeit**

Zum Nachweis der Wirksamkeit reichte der pU Daten zur Mortalität (primärer Endpunkt der Studie) und zum Ansprechen auf die Therapie (CR / CRh / CRi und MRD) sowie zu Veränderung der Symptomschwere anhand des EORTC QLQ-C30 und des ALLSS-Fragebogens ein.

Die Endpunkte CR, CR / CRh / CRi und MRD-Remissionsrate wurden auf Basis der modifizierten Cheson-Kriterien erhoben und basieren somit hauptsächlich auf Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks. Der pU hat keine Validierungsstudien für diese Endpunkte als Surrogate für patientenrelevante Endpunkt vorgelegt. Daher werden die Remissionsendpunkte nicht als patientenrelevant angesehen und als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft.

#### **Mortalität**

Insgesamt verstarben 60,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, und 64,9 % der Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. Das mediane OS lag im Blinatumomab-Arm bei 7,7 Monaten (95%-KI: [5,6;9,6]), und im SOC-Chemotherapie-Arm bei 4,0 Monaten (95%-KI: [2,9;5,3]). Für Blinatumomab zeigte sich gegenüber der Chemotherapie

im Vergleichsarm eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 % (HR: 0,71; 95%-KI: [0,55;0,93]).

Die Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt OS waren generell konsistent mit dem Ergebnis der primären Analyse. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen der einarmigen Studie MT103-211, in der ein medianes OS von 6,1 Monaten (95%-KI: [4,2;7,5]) erreicht wurde.

Der pU plante eine Per-Protocol-Analyse als Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt. Die Per-Protocol-Analyse wurde nach dem Daten-Cut-off gestrichen. Der pU begründet dies damit, dass nur bei sehr wenigen Patienten Protokollverletzungen auftraten, die möglicherweise einen Einfluss auf die Wirksamkeitsauswertung hätten haben können. Die Angaben zu Protokollverletzungen zeigen jedoch, dass die Rate an Patienten, die keine Studienmedikation erhielten und Patienten mit größeren Protokollverletzungen zwischen den Behandlungsgruppen unausgeglichen ist. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeiten an Protokollverletzungen in den beiden Behandlungsgruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse der Per-Protocol-Population wäre daher wünschenswert gewesen.

Der Endpunkt Mortalität wurde nach Erreichen von 76,1 % der erwarteten Todesfälle (251 von 330) in Übereinstimmung mit den prädefinierten Kriterien für einen frühen Stopp der Studie erhoben. Eine weitere Auswertung nach Erreichen der 330 erwarteten Todesfälle wäre wünschenswert, um die Ergebnisse der Zwischenauswertung zu bestätigen.

### **Symptome**

Krankheitstypische Symptome sind entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten. Der ALLSS-Fragebogen ist nicht validiert. Er besteht aus Einzelitems zu Symptomen, die grundsätzlich bei Patienten mit ALL auftreten können. Der Prozess und die Rationale für die Auswahl der Symptome sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Der Fragebogen wurde daher nur ergänzend betrachtet. Auf Basis der FAS-Population, die der ITT-Population entspricht, beantworteten lediglich zu Baseline mindestens ca. 70 % oder mehr der Patienten in beiden Behandlungsarmen die Items des EORTC QLQ-C30 bzw. ALLSS-Fragebogens. Zudem unterscheiden sich die Rücklaufquoten erheblich zwischen den Behandlungsarmen. Die vom pU dargestellten Ergebnisse der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 und dem ALLSS-Fragebogen, schließen die Zeitpunkte mit sehr geringen und unterschiedlich hohen Rücklaufquoten ein, was die Interpretierbarkeit der Ergebnisse erheblich einschränkt und ein hohes Verzerrungspotential birgt. Aus diesem Grund konnten die Ergebnisse dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

### 3.4 Lebensqualität

Lebensqualität wurde auf Basis des Items allgemeiner Gesundheitszustand, der 5 Funktionsskalen und des Items zu finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Rücklaufquoten dieser Items und Skalen sind vergleichbar mit den Rücklaufquoten für die Symptome aus diesem Instrument. Daraus ergeben sich wie auch bei der Auswertung der Symptome erhebliche Unsicherheiten bezüglich der Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Aus diesem Grund konnten die Ergebnisse dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

### 3.5 Sicherheit

Die Dauer der Therapie in Tagen ist nur für den Blinatumomab-Arm angegeben. Darüber hinaus ist die Anzahl an durchlaufenen Therapiezyklen für beide Therapiearme angegeben, es ist jedoch unklar, wie lang ein Therapiezyklus im SOC-Chemotherapie-Arm für die unterschiedlichen Therapieregime tatsächlich dauerte, sodass der Vergleich der Anzahl an Therapiezyklen nicht für den Vergleich der Expositionsdauer herangezogen werden kann. Der pU gibt an, dass Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, eine längere Expositionsdauer bezogen auf die Behandlung aufwiesen (89,0 vs. 14,8 Patientenjahre). Es wurden post hoc expositionsadjustierte Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre bezogen auf die Anzahl der berichteten UE angegeben. Da die Berechnungen nicht auf der Anzahl der Patienten, sondern auf der Anzahl der Ereignisse beruhten, wurden diese Ergebnisse nicht dargestellt. Zudem wurden keine ggf. geeigneteren Methoden wie Ereigniszeitanalysen diskutiert und deren Ergebnisse dargestellt.

Auch unter Berücksichtigung der 2:1-Randomisierung bzw. der ungleichen Patientenanzahl in beiden Gruppen resultiert eine sehr unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Ein direkter Vergleich der UE anhand von rohen, bezüglich der Expositionsdauer unadjustierten Raten bzw. Effektschätzern ist aufgrund der unterschiedlichen Expositionsdauer zwischen den Behandlungsarmen verzerrt. Unerwünschte Ereignisse, bei denen die unadjustierten Raten bzw. Effektschätzer einen Vorteil zugunsten von Blinatumomab zeigten, wie Neutropenie und Zytopenie, wären interpretierbar, da diese trotz längerer Expositionsdauer einen Vorteil im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten.

Im Folgenden werden die UE trotzdem deskriptiv anhand der unadjustierten Häufigkeiten beschrieben.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten UE im Blinatumomab-Arm im Bereich allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle, Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems und Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. UE bezogen auf die Systemorganklassen, die im Blinatumomab-Arm häufiger auftraten als im SOC-Chemotherapie-Arm (> 5 % Unterschied) waren Erkrankungen des Immunsystems (23,6 vs. 3,7 % u. a. mit CRS 14,2 vs. 0 % und Hypogammaglobulinämie 6,0 vs. 0,9 %), Erkrankungen des Nervensystems (52,4 vs. 41,3 %, u. a. mit Tremor 9,7 vs. 0 %), psychische Störungen (25,8 vs. 19,3 %), Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (41,2 vs. 33,9 %) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (14,2 vs. 9,2 %). Die häufigsten UE bezogen auf die PT waren im Blinatumomab-Arm Fieber (59,6 %), Kopfschmerzen (28,8 %), Anämie (25,8 %), febrile Neutropenie (24,0 %) und Durchfall (21,7 %). UE, die im Blinatumomab-Arm häufiger auftraten als im SOC-Chemotherapie-Arm (mindestens 3 % Unterschied) waren Fieber (59,6 vs. 45,0 %), Husten (14,6 vs. 5,5 %), CRS (14,2 vs. 0 %), Rückenschmerzen (13,1 vs. 9,2 %), Knochenschmerzen (11,2 vs. 7,3 %),

Hypogammaglobulinämie (6,0 vs. 0,9 %), Infektionen der oberen Atemwege (7,1 vs. 0,9 %), Nasopharyngitis (4,9 vs. 0 %), Harnwegsinfekt (4,9 vs. 1,8 %), Überdosierung (3,0 vs. 0 %), erhöhte Transaminase (3,7 vs. 0 %), Tremor (9,7 vs. 0 %), Somnolenz (5,2 vs. 0,9 %) und Parästhesie (4,9 vs. 0,9 %).

Die Anzahl an UE der CTCAE-Grade  $\geq 3$  war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Blinatumomab-Arm 86,5 % vs. SOC-Chemotherapie-Arm 91,7 %). Im Blinatumomab-Arm waren die häufigsten UE ( $\geq 5$  %) der CTCAE-Grade  $\geq 3$  bezogen auf PT febrile Neutropenie (21,3 %), Anämie (19,9 %), Neutropenie (17,6 %), Thrombozytopenie (14,6 %), Fieber (7,1 %) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (5,6 %). SUE traten im Blinatumomab-Arm häufiger auf als im SOC-Chemotherapie-Arm (61,8 vs. 45,0 %). Bezogen auf die Systemorganklasse waren die meisten SUE Fälle von Infektionen und parasitären Erkrankungen (28,1 % im Blinatumomab-Arm vs. 30,3 % im SOC-Chemotherapie-Arm). Bezogen auf die PT waren die häufigsten SUE ( $\geq 2$  %) im Blinatumomab-Arm febrile Neutropenie (8,6 %), Fieber (6,0 %) und Sepsis (4,9 %). SUE, die im Blinatumomab-Arm häufiger auftraten als im SOC-Chemotherapie-Arm ( $> 2$  % Unterschied) waren Fieber (6,0 vs. 0,9 %), Überdosierung (3,0 vs. 0 %) und CRS (2,6 vs. 0 %).

UE, die zu einer Unterbrechung der Therapie führten, traten im Blinatumomab-Arm häufiger auf als im SOC-Chemotherapie-Arm (32,2 vs. 5,5 %). Bezogen auf die Systemorganklasse waren UE, die zu einer Unterbrechung der Therapie führten, im Blinatumomab-Arm am häufigsten Fälle von Infektionen und parasitären Erkrankungen (7,5 %) gefolgt von allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle und Erkrankungen des Nervensystems (jeweils 7,1 %). Im Blinatumomab-Arm waren Ereignisse, die bei mehr als 3 Patienten zu einer Unterbrechung der Therapie führten CRS (4,1 %), Fieber (3,0 %), Neutropenie (1,9 %) und Infektionen, die in Zusammenhang mit der Blinatumomab-Gabe standen (1,5 %). UE, die zu einem endgültigen Abbruch der Therapie führten, traten im Blinatumomab-Arm etwas häufiger auf als im SOC-Chemotherapie-Arm (12,4 vs. 8,3 %). Bezogen auf die Systemorganklassen waren UE, die zu einem Abbruch der Therapie führten, im Blinatumomab-Arm am häufigsten Fälle von Infektionen und parasitären Erkrankungen (3,4 %) gefolgt von Erkrankungen des Nervensystems (3,0 %).

Tod aufgrund von UE trat in beiden Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf (19,1 vs. 17,4 %). In beiden Behandlungsarmen traten die meisten fatalen UE bezogen auf die Systemorganklassen in Form von Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (Blinatumomab-Arm 11,2 %, SOC-Chemotherapie-Arm 11,9 %). In der Systemorganklasse allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle traten im Blinatumomab-Arm 5 Todesfälle auf (1,9 %), wohingegen im SOC-Chemotherapie-Arm kein Patient verstarb. Bezogen auf die PT war das häufigste Ereignis in beiden Armen die Sepsis (3,0 vs. 3,7 %). Weitere fatale Ereignisse, die bei mehr als einer Person auftraten, waren im Blinatumomab-Arm septischer Schock (2,2 %), Multiorganversagen (1,1 %), bakterielle Sepsis, bronchopulmonale Aspergillose, Pilzsepsis, neutropenische Sepsis, Pneumonie und akuter Atemstillstand (jeweils 0,7 %).

UE von besonderem Interesse waren: neurologische Ereignisse, CRS, Infusionsreaktionen, Infektionen, erhöhte Leberwerte, Tumorlyse-Syndrom, Neutropenie, akute Pankreatitis, Medikationsfehler, embolische und thrombotische Ereignisse, Zytopenie, Lymphopenie, Kapillarleck-Syndrom, vermindertes Immunglobulin und progressive multifokale Leukenzephalopathie. UE von besonderem Interesse, die im Blinatumomab-Arm häufiger auftraten als im SOC-Chemotherapie-Arm, waren neurologische Ereignisse (61,0 vs. 49,5 %), CRS (16,1 vs. 0 %), Infusionsreaktionen (34,1 vs. 8,3 %), Tumorlyse-Syndrom (3,7 vs. 0,9 %), Medikationsfehler (4,5 vs. 0 %) und vermindertes Immunglobulin (9,7 vs. 1,8 %).

Die Ergebnisse zur Sicherheit von Blinatumomab aus der Studie 00103311 (TOWER) sind in Art, Häufigkeit und Schwere der Ereignisse vergleichbar mit den Ergebnissen der einarmigen, offenen Phase-II-Zulassungsstudie MT103-211.

Die Rate an Medikationsfehlern hat sich im Vergleich zur Studie MT103-211 nicht verringert (4,5 % in Studie 00103311 und 3,2 % in Studie MT103-211), trotz des bekannten Risikos und Warnungen durch die EMA und FDA [2,23].

Die Erkenntnisse zu UE und UE von besonderem Interesse aus den Studien von Blinatumomab finden sich auch in der Fachinformation von Blinatumomab wieder. Die vorübergehende oder endgültige Unterbrechung der Therapie mit Blinatumomab wird empfohlen im Falle von schweren (CTCAE-Grad 3) oder lebensbedrohlichen (CTCAE-Grad 4) Ereignissen des CRS, des Tumorlyse-Syndroms, bei neurologischer Toxizität, bei erhöhten Leberenzymwerten und bei anderen klinisch relevanten Toxizitäten [2].

#### **4 Anforderung 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: 4. September 2017):

[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 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

Die Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Blinatumomab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER)

Endpunkt	SOC-Chemotherapie (N=134)	Blinatumomab (N=271)	Effektschätzer [95%-KI]	Effekt
<b>Mortalität</b>			<b>Stratifiziertes HR</b>	
Tod, n (%)	87 (64,9)	164 (60,5)	n. b.	-
Überlebensdauer (in Monaten) Median [95%-KI]	4,0 [2,9;5,3]	7,7 [5,6;9,6]	0,71 [0,55;0,93] <sup>1)</sup>	↑↑
<b>Sicherheit</b>				
UE	108 (99,1)	263 (98,5)		n. b. <sup>2)</sup>
UE CTCAE-Grad ≥ 3	100 (91,7)	231 (86,5)		n. b. <sup>2)</sup>
SUE	49 (45,0)	165 (61,8)		n. b. <sup>2)</sup>
Therapieunterbrechung aufgrund von UE	6 (5,5)	86 (32,2)		n. b. <sup>2)</sup>
Therapieabbruch aufgrund von UE	9 (8,3)	33 (12,4)		n. b. <sup>2)</sup>
Therapieabbruch aufgrund von SUE	7 (6,4)	28 (10,5)		
Tod aufgrund von UE	19 (17,4)	51 (19,1)		n. b. <sup>2)</sup>
Neurologische Ereignisse	54 (49,5)	163 (61,0)		n. b. <sup>2)</sup>
CRS	0	43 (16,1)		n. b. <sup>2)</sup>
Infusionsreaktion	9 (8,3)	91 (34,1)		n. b. <sup>2)</sup>
Infektionen	79 (72,5)	171 (64,0)		n. b. <sup>2)</sup>
Erhöhte Leberwerte	27 (24,8)	58 (21,7)		n. b. <sup>2)</sup>
Neutropenie	70 (64,2)	111 (41,6)		n. b. <sup>2)</sup>
Medikationsfehler	0	12 (4,5)		n. b. <sup>2)</sup>
Zytopenie	79 (72,5)	160 (59,9)		n. b. <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Stratifikationsfaktoren sind: Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) sowie vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).

<sup>2)</sup> Vergleiche der Raten von UE zwischen den Armen sind potentiell hoch verzerrt aufgrund unterschiedlicher Expositionsdauer in beiden Gruppen (SOC-Chemotherapie-Arm: 14,8 Patientenjahre, Blinatumomab-Arm: 89,0 Patientenjahre).

Abkürzungen: CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n. b.: nicht berechnet, SOC: Standard of Care; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

## Referenzen

1. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Blinatumomab (Blincyto) Modul 4 A: Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 12.06.2017.
2. **Amgen.** Fachinformation: Blincyto (Blinatumomab) 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2016. [Zugriff: 02.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. **Amgen.** 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) (Studie MT103-211): Studienbericht [unveröffentlicht]. 2014.
4. **Amgen.** A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) (00103311): Statistical Analysis Plan, Version 2.0 [unveröffentlicht]. 2014.
5. **Amgen.** A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) (00103311): Study Report [unveröffentlicht]. 2016.
6. **Amgen.** A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) (00103311): Supplemental Clinical Study Report: Health Related Quality of Life Endpoints [unveröffentlicht]. 2017.
7. **Amgen.** A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) (00103311): Supplemental Statistical Analysis Plan: Analyses of Health Related Quality of Life Endpoints [unveröffentlicht]. 2016.
8. **Amgen.** Zusätzliche Analysen der TOWER-Studie [unveröffentlicht]. 2017.
9. **Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al.** Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3(7):e170580.
10. **European Medicines Agency (EMA).** Blincyto (Blinatumomab): CHMP Type II variation assessment report – Request for Supplementary information, Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0009 [unveröffentlicht]. 26.01.2017.
11. **European Medicines Agency (EMA).** Blincyto (Blinatumomab): European public assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/003731/0000 [online]. 24.09.2015. London

- (GBR): EMA. [Zugriff: 2.8.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003731/WC500198227.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003731/WC500198227.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 2.8.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/203/>.
  13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab, vom 2. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 2.8.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-201\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf).
  14. **Gökbuget N, Hauswirth AW, Kneba M, Ottmann OG, Schanz U**. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 03.2017. [Zugriff: 2.8.2017]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_@view/html/index.html).
  15. **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.
  16. **Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C**. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v69-v82.
  17. **Imbach P**. Akute lymphatische Leukaemie. In: Imbach P, Kuehne T, Arcedi RJ (Eds). *Kompendium Kinderonkologie*. Heidelberg: Springer 2014. S. 11-31.
  18. **Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, et al**. Defining the Course and Prognosis of Adults With Acute Lymphocytic Leukemia in First Salvage After Induction Failure or Short First Remission Duration. *Cancer* 2010;116(24):5568-5574.
  19. **Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F**. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;87(4):330-337.
  20. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2016 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 11.04.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf).
  21. **O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Cortes J, Borthakur G, et al**. Outcome of Adults With Acute Lymphocytic Leukemia After Second Salvage Therapy. *Cancer* 2008;113(11):3186-3191.

22. **Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J.** Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res* 1994;3(5):353-364.
23. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Blincyto (Blinatumomab). BLA 125557 [online]. 12.03.2014. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 14.08.2017]. (Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)). URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/reams/Blincyto\\_2014.12.03\\_REMS%20full.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/reams/Blincyto_2014.12.03_REMS%20full.pdf).