

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Blinatumomab (AWG C)**

Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2019

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	6
1 Einführung .....	7
2 Nutzenbewertung .....	8
2.1 Fragestellung.....	8
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	8
2.3 Liste vorgelegter und verwendeter Quellen .....	9
2.4 Studiencharakteristika .....	12
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	19
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	19
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte .....	21
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene.....	32
2.5.4 Statistische Methoden.....	32
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	36
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	36
2.6.2 Mortalität.....	43
2.6.3 Morbidität.....	44
2.6.4 Lebensqualität.....	48
2.6.5 Sicherheit .....	51
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	55
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Blinatumomab.....	55
3.2 Design und Methodik der Studie .....	55
3.3 Wirksamkeit .....	58
3.4 Lebensqualität .....	60
3.5 Sicherheit.....	61
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	63
5 Zusammenfassung der Bewertung .....	64
Referenzen .....	66

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie MT103-203.....	12
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention der Studie MT103-203.....	16
Tabelle 3:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie MT103-203.....	19
Tabelle 4:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität.....	21
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität.....	22
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität.....	27
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie.....	28
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MT103-203.....	31
Tabelle 9:	Analysepopulationen in der Studie MT103-203.....	33
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben zur Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt 15.08.2015).....	37
Tabelle 11:	Exposition mit der Studienmedikation in Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt 15.08.2015).....	38
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation in Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt 15.08.2015).....	39
Tabelle 13:	Begleitmedikation während der Studienbehandlung bei $\geq 25$ % der Studien- population in Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt 15.08.2015).....	41
Tabelle 14:	Folgetherapien nach Beendigung der Core-Study-Phase bei $\geq 10$ % der Studien- population in Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt 15.08.2015).....	42
Tabelle 15:	Stammzelltransplantationen nach Beginn der Studienbehandlung in Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt 15.08.2015).....	42
Tabelle 16:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie MT103-203; FAS-Population (Datenschnitt: 01.06.2017).....	43
Tabelle 17:	MRD-Remission nach einem Behandlungszyklus in der Studie MT103-203, Population: Prim EP FAS (Datenschnitt: 21.02.2014).....	45
Tabelle 18:	Absolute Veränderung in der EQ-5D-VAS in der Studie MT103-203, Population: EQ-5D FAS (Datenschnitt: 01.06.2017).....	46
Tabelle 19:	Absolute Veränderung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie MT103-203, Population: EORTC QLQ-C30 FAS (Datenschnitt: 01.06.2017).....	47
Tabelle 20:	Absolute Veränderung in den QoL-Skalen des EORTC QLQ-C30 in Studie MT103- 203; Population: EORTC QLQ-C30 FAS (Datenschnitt: 01.06.2017).....	49
Tabelle 21:	Zusammenfassung der UE in der Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt: 05.08.2015).....	51
Tabelle 22:	UE mit Inzidenz $\geq 10$ % in der Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt: 05.08.2015).....	52
Tabelle 23:	UE des Schweregrades 3 oder höher mit Inzidenz $\geq 5$ % in der Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt: 05.08.2015).....	53
Tabelle 24:	SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % in der Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt: 05.08.2015).....	54
Tabelle 25:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MT103-203.....	64

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Empfohlene Dosierung (bei einem Körpergewicht von mindestens 45 kg) gemäß Fachinformation [2]. .....	8
Abbildung 2: Design der Studie MT103-203.....	15
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie MT103-203; FAS-Population (Datenschnitt: 01.06.2017).....	44

## Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
CR	Komplettremission (Complete Remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCAS	Direct Comparison Analysis Set
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hRFS	Hämatologisches rezidivfreies Überleben
HSCT	Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LLOQ	Lower Limit of Quantification
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MRD	Minimale Resterkrankung
n. e.	nicht erreicht
Ph(+/-)	Philadelphia-Chromosom(-positiv/-negativ)
PPS	Per Protocol Set
Prim EP	Primärer Endpunkt
PRO	Patient Reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
Sec EP	Sekundärer Endpunkt
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHODD	WHO Drug Dictionary

## Hintergrund

Blinatumomab (BLINCYTO®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Blinatumomab in seiner Sitzung am 7. Mai 2019 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 13. Februar 2019 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. Mai 2019 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

Die akute lymphatische Leukämie (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 [29].

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 [30,35].

Die in Deutschland für die klinische Praxis gebräuchliche Klassifikation der ALL ist die an immunologischen Subtypen orientierte Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [25,35]. 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.

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 (Ph) [29]. 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 Patientinnen und Patienten unterliegen daher einem hohen Risiko [29,32]. Mit einer Inzidenz von 30 bis 50 % innerhalb der B-Vorläufer-ALL ist das Auftreten des Philadelphia-Chromosoms die häufigste wiederkehrende Aberration bei der ALL [25]. Bei der im Folgenden betrachteten Zielpopulation handelt es sich um Philadelphia-Chromosom-negative (Ph-) Patientinnen und 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 [25]. ALL-Blasten exprimieren eine Vielzahl an spezifischen Antigenen, die als Angriffspunkt für Therapien dienen können. Das CD19-Antigen ist bei nahezu allen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL exprimiert [28].

### **Blinatumomab**

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.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Blinatumomab (BLINCYTO®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. 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 Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie) in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %.

Behandlungszyklus/ Behandlungszyklen	
<b>Induktionszyklus 1</b>	
<b>Tage 1 – 28</b>	<b>Tage 29 – 42</b>
28 µg/Tag	14-tägiges behandlungsfreies Intervall
<b>Konsolidierungszyklen 2 – 4</b>	
<b>Tage 1 – 28</b>	<b>Tage 29 – 42</b>
28 µg/Tag	14-tägiges behandlungsfreies Intervall

Abbildung 1: Empfohlene Dosierung (bei einem Körpergewicht von mindestens 45 kg) gemäß Fachinformation [2].

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

Zulassungsbegründende Studien bezogen auf das Anwendungsgebiet erwachsene Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 %:

#### Pivotal Studie

Studie MT103-203: A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody Blincyto in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia

#### Supportive Studien

- Studie MT103-202: An exploratory open-label, multicenter phase 2 study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of the Bi-specific T-cell Engager (BiTE®) MT103 in patients with MRD of positive B-precursor ALL
- Historische Vergleichsstudie 20120148: A retrospective analysis of Hematological RFS and OS in adult patients with Philadelphia-negative B-precursor ALL in complete hematological remission with MRD

## 2.3 Liste vorgelegter und verwendeter Quellen

In seinem Dossier für den Nachweis des Zusatznutzens führt der pU die Studien MT103-203, MT103-202 sowie die historische Vergleichsstudie 20120148 an.

Der pU reichte mit dem Dossier zu Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Quellen ein:

- Studien zu Blinatumomab:
  - Studie MT103-203 (BLAST) [4]
  - Studie MT103-202 [12]
  - Studie 20130320 [11]
  - Studie 00103311 (TOWER) [17]
  - Studie 20120216 [16]
  - Studie MT103-205 [20]
  - Studie MT103-206 [15]
  - Studie MT103-208 [14]
  - Studie MT103-211 [13]
- Unterlagen zu historischen Vergleichspopulationen
  - Studie 20120148 [19]
  - Propensity-Score-Analyse mit Studie 20120148 [18]

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

- Dossier zu Blinatumomab [6,7,8,9]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [22]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie MT103-203 (BLAST) [4,5]
- Zusätzlich für das Dossier eingereichte Analysen zur Studie MT103-203 [10]
- Originalpublikation der Studie MT103-203 [26]

Die folgenden, vom pU vorgelegten Studien werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Patientenpopulationen nicht dem Anwendungsgebiet entsprechen: 20130320, 00103311 (TOWER), 20120216, MT103-205, MT103-206, MT103-208, MT103-211. In den genannten Studien wurden Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL eingeschlossen. Auch die Patientenpopulation der Studie MT103-206 entspricht nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet, da ausschließlich rezidierte oder refraktäre Patientinnen und Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom eingeschlossen sind.

Bei der Studie MT103-202 handelt es sich um eine einarmige, exploratorische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL. 20 der 21 eingeschlossenen Personen durchliefen mindestens einen Behandlungszyklus mit Blinatumomab, wobei 3 Personen eine nicht-fachinformationskonforme Dosiserhöhung [2] verabreicht wurde. Der pU stellt in seinem Dossier zwar Daten zu den übrigen 17 Patientinnen und Patienten dar, die Blinatumomab mit einer Dosis von  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  erhielten (entspricht der Dosis der pivotalen Studie), die Patientenpopulation entspricht jedoch nicht vollständig dem vorliegenden Anwendungsgebiet. So wiesen 4 Personen einen positiven Ph-Status auf. Nur eine Person befand sich in zweiter Komplettremission (CR), alle

übrigen in erster CR. Der CD19-Status wurde nicht erhoben, wodurch der Anteil an CD19-positiven Personen unklar ist. Zudem hatten zum Zeitpunkt des Screenings 4 der 20 behandelten Personen ein zu geringes MRD-Level von  $< 10^{-3}$  bis  $\geq 10^{-4}$  im Vergleich zum vorliegenden Anwendungsgebiet. Insgesamt erhielten maximal 13 Patientinnen und Patienten, die vom Anwendungsgebiet umfasst sind, Blinatumomab in einer relevanten Dosierung. Ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprach somit nicht dem Anwendungsgebiet, weshalb die Studie MT103-202 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird.

Neben der zulassungsbegründenden Studie MT103-203 legt der pU eine Beobachtungsstudie mit einer historischen Kontrollpopulation (Studie 20120148) aus klinischen Studienzentren in Europa (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Polen, Spanien, Tschechien) und Russland vor. Die Anzahl der Studienzentren ist nicht beschrieben, es wird lediglich die Anzahl der eingeschlossenen Personen pro Land angegeben. Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien sollten Personen mit Ph- B-Vorläufer-ALL mit weniger als 5 % Blasten im Knochenmark nach einer Behandlung mit 3 intensiven Chemotherapie-Blöcken eingeschlossen werden, die eine MRD aufwiesen und mindestens 15 Jahre alt sind. Für die historische Kontrollpopulation wurden 365 Datensätze von 310 Patientinnen und Patienten betrachtet. Aufgrund von sogenannten "screen failures" (24 Datensätze von 23 Personen) reduzierte sich die Population auf 341 Datensätze von 287 Personen. Eine Definition des Terms "screen failures", respektive an welche Kriterien diese geknüpft sind, konnte den beigefügten Unterlagen nicht entnommen werden. Für eine Person konnten mehrere Datensätze existieren, falls eine MRD-Diagnose mehr als einmal erfolgte. In diesem Fall wurden die Datensätze zusammengefasst, woraus ein Full Analysis Set (FAS) der historischen Kontrolle mit 287 Patientinnen und Patienten resultierte. Aus diesem FAS wurde eine weitere Teilpopulation mit 182 Patientinnen und Patienten gebildet, das Direct Comparison Analysis Set (DCAS), welches für einen Propensity-Score-adjustierten Vergleich mit einer Teilpopulation der Studie MT103-203 herangezogen wurde. Die Filterkriterien des DCAS waren dabei ein Alter von mindestens 18 Jahren, ein MRD-Level von mindestens  $10^{-3}$ , Personen in 1. Komplettemission und eine Zeit bis zum Rezidiv von mindestens 14 Tagen (entspricht laut pU dem medianen Zeitraum von der MRD-Diagnose bis zum Behandlungsbeginn mit Blinatumomab in Studie MT103-203). Als Endpunkte wurden Gesamtüberleben und hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS) erhoben und berichtet. Aus der Studie MT103-203 gingen 73 Personen in das Propensity Score Matching ein. Dies entspricht 63 % der Studienpopulation. Die Eignung der historischen Kontrollpopulation und somit auch die Validität des Vergleichs mit der Studie MT103-203 ist aufgrund folgender Aspekte nicht gegeben:

- Die Repräsentativität der historischen Kontrollpopulation ist nicht beurteilbar. Für die historische Kontrollpopulation sind die Kriterien (subjektive und/oder objektive) für die Auswahl der Studienzentren nicht dargestellt. Außerdem fehlen grundlegende Angaben zum Selektionsprozess, der zum Einschluss von Patientinnen und Patienten in die historische Kontrollpopulation führte, wie z. B. die Gesamtanzahl der Personen mit B-Vorläufer-ALL in den Studienzentren. Zudem ist fraglich, warum sich in allen analysierten Datensätzen nur sehr wenige Patientinnen und Patienten in zweiter CR befanden ( $\leq 1$  % zum Zeitpunkt der MRD-Bestimmung zu Baseline). Laut SAP und Studienprotokoll für die historische Kontrolle sollte eine Dokumentation der Patientinnen und Patienten erfolgen, die aufgrund fehlender Daten zur Behandlungshistorie, zum Rezidivstatus und zum Krankheits-Follow-up nach MRD-Feststellung ausgeschlossen wurden. Im Ergebnisteil sind Daten dazu nicht auffindbar. Lediglich in der Diskussion gibt der pU an keine Patientinnen und Patienten aufgrund dieser fehlenden Daten aus der Kontrollpopulation ausgeschlossen zu haben. Es bleibt unklar, ob

die extrahierten Daten in den Studienzentren prospektiv erfasst wurden. Gemäß SAP der historischen Kontrolle sollte zudem die Anzahl der Erhebungen des Krankheitsstatus für jede Person erfasst werden, um beurteilen zu können, in welchem Umfang die Patientinnen und Patienten nachbeobachtet wurden. Ergebnisse hierfür konnten im Studienbericht nicht identifiziert werden, wodurch unklar ist wie engmaschig die Personen auf ein mögliches Fortschreiten der Erkrankung kontrolliert wurden.

- Die Datenextraktion erfolgte durch eine Kontaktperson in jedem ausgewählten Studienzentrum. Obwohl die relevanten Patienten- und Studiendaten standardisiert in einen elektronischen Prüfbogen extrahiert wurden, ist ein Informationsbias aufgrund fehlender Validierung der Datenextraktion (z. B. Abgleich Prüfbogen und originaler Patientenakte) nicht auszuschließen.
- Im DCAS waren nur Patientinnen und Patienten in erster CR eingeschlossen, wohingegen sich 35,3 % der MT103-203-Studienteilnehmenden in zweiter CR befanden. Daten dieser Personen in zweiter CR wurden für den Gruppenvergleich nicht berücksichtigt. Somit wurden Patientinnen und Patienten mit einer schlechteren Prognose systematisch vom historischen Vergleich ausgeschlossen.
- Ferner fällt auf, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten, die nach Studienbeginn eine Stammzelltransplantation (HSCT) erhalten haben in der Kontrollpopulation wesentlich geringer ist als in der Studie MT103-203 (36,8 vs. 77,6 %). Es ist nicht nachvollziehbar, auf welche Einflussfaktoren dieser deutliche Unterschied zurückzuführen ist. Wichtige Faktoren, die den Erhalt einer HSCT beeinflussen können, sind neben der Wirksamkeit der Therapie, der körperliche Zustand und das Alter der Patientinnen und Patienten sowie der Versorgungskontext zum jeweiligen Zeitpunkt und das Vorhandensein von passenden Spendern. Diese ungleiche Verteilung der durchgeführten HSCT ist insofern problematisch, als sich transplantierte von nicht-transplantierten Patientinnen und Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren unterscheiden können. Wahrscheinlich ist auch ein Zeiteffekt im Sinne eines generellen Rückgangs komplikationsbedingter Mortalität nach HSCT aufgrund einer Optimierung von u. a. unterstützenden therapeutischen Maßnahmen, Infektionsmanagement und Gewebeverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger (Initiale ALL-Diagnose der Kontrollpopulation: 32 % von 2000 bis 2004, 59 % von 2005 bis 2010 und 9 % später als 2010; Einschluss in die Studie MT103-203: Ab Ende 2010). Ebenso konnten keine Angaben zu Begleittherapien (z. B. Antitumorthherapie, unterstützende Therapien) identifiziert werden und es wurden keine Sicherheitsdaten für die Kontrollpopulation erhoben. Das Fehlen von Sicherheitsdaten verhindert eine Beurteilung des Nutzen-Schaden-Profiles.
- Ein generelles Problem bei nicht-randomisierten Vergleichen, welches auch auf die hier angewendete Propensity-Score-Methode zutrifft, ist, dass zwar Unterschiede zwischen den Populationen hinsichtlich der postulierten und bekannten prognostischen Faktoren berücksichtigt werden. Allerdings lassen sich Unterschiede hinsichtlich nicht bekannter bzw. nicht erfasster prognostischer und den Behandlungseffekt modifizierender Faktoren nicht ausschließen.

Vor dem Hintergrund des systematischen Ausschlusses von Patientinnen und Patienten in zweiter CR und der bedeutenden Unsicherheit hinsichtlich der hinreichenden Vergleichbarkeit des DCAS der historischen Kontrollpopulation (Studie 20120148) mit der berücksichtigten Studienpopulation der Studie MT-103-203 wird der historische Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Blinatumomab basieren auf der Zulassungsstudie MT103-203 (BLAST). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie MT103-203

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie MT103-203 (BLAST) ist eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei Erwachsenen mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL. Das primäre Zielkriterium der Studie war das Erreichen einer kompletten MRD-Remission nach einem Behandlungszyklus mit Blinatumomab.</p> <p>Die Studie lässt sich in folgende Phasen unterteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Core Study bestehend aus <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3-wöchige Screening-Periode</li> <li>○ 1 bis 4 Behandlungszyklen jeweils bestehend aus einer 4-wöchigen Behandlungsphase mit Blinatumomab und einer 2-wöchigen behandlungsfreien Periode</li> <li>○ Sicherheitsnachbeobachtung (Safety-Follow-up) bis 30 Tage nach letzter Dosis von Blinatumomab</li> </ul> </li> <li>• Wirksamkeitsnachbeobachtung (Efficacy-Follow-up) bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn</li> <li>• Überlebensnachbeobachtung (Survival-Follow-up) bis 5 Jahre nach Behandlungsbeginn</li> </ul> <p>Es liegen Datenschnitte zu zwei geplanten Analysezeitpunkten (21.02.2014 und 05.08.2015) sowie zu einem von der EMA geforderten Langzeitdatenschnitt vor (01.06.2017). Die finale Analyse und damit Abschluss der Studie erfolgte gemäß Studienregistereintrag im Januar 2019. Der finale Studienbericht inklusive der Ergebnisse wurde zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht vorgelegt.</p> <p>Folgende Kriterien führten für Patientinnen und Patienten zum Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückzug der Einverständniserklärung</li> <li>• Lost to Follow-up</li> <li>• Tod</li> </ul>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien<sup>1)</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit B-Vorläufer-ALL in kompletter hämatologischer Remission definiert als &lt; 5 % Blasten im Knochenmark nach mindestens drei intensiven Poly-Chemotherapie-Blöcken (z. B. German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) Induktion I–II / Konsolidierung I, Induktion / Intensivierung / Konsolidierung oder drei Blöcke hyperfraktionierte Chemotherapie (Hyper CVAD) mit Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason).</li> <li>• MRD-Level <math>\geq 10^{-3}</math> (molekulares Versagen oder molekulares Rezidiv) in einem Test mit einer Sensitivität und einer Bestimmungsuntergrenze (LLOQ) von <math>10^{-4}</math>, dokumentiert nach einer Zeitspanne von mindestens zwei Wochen nach der letzten systemischen Chemotherapie.</li> <li>• Vorliegen von mindestens einem molekularen Marker basierend auf einer individuellen Umstellung der Immunglobulin oder TCR-Gene oder Vorliegen eines durchflusszytometrischen Marker Profils evaluiert durch ein vom Sponsor genehmigtes nationales oder lokales Referenzlabor.</li> <li>• Knochenmarkprobe der primären Diagnose (hinreichende Menge an DNA (30 µg) oder eine entsprechende Menge Zellmaterial) für eine klon-spezifische MRD-Bewertung muss bei dem zentralen MRD-Labor eingegangen sein und das Labor muss bestätigen, dass die Probe verfügbar ist.</li> <li>• ECOG-PS 0 oder 1.</li> </ul>

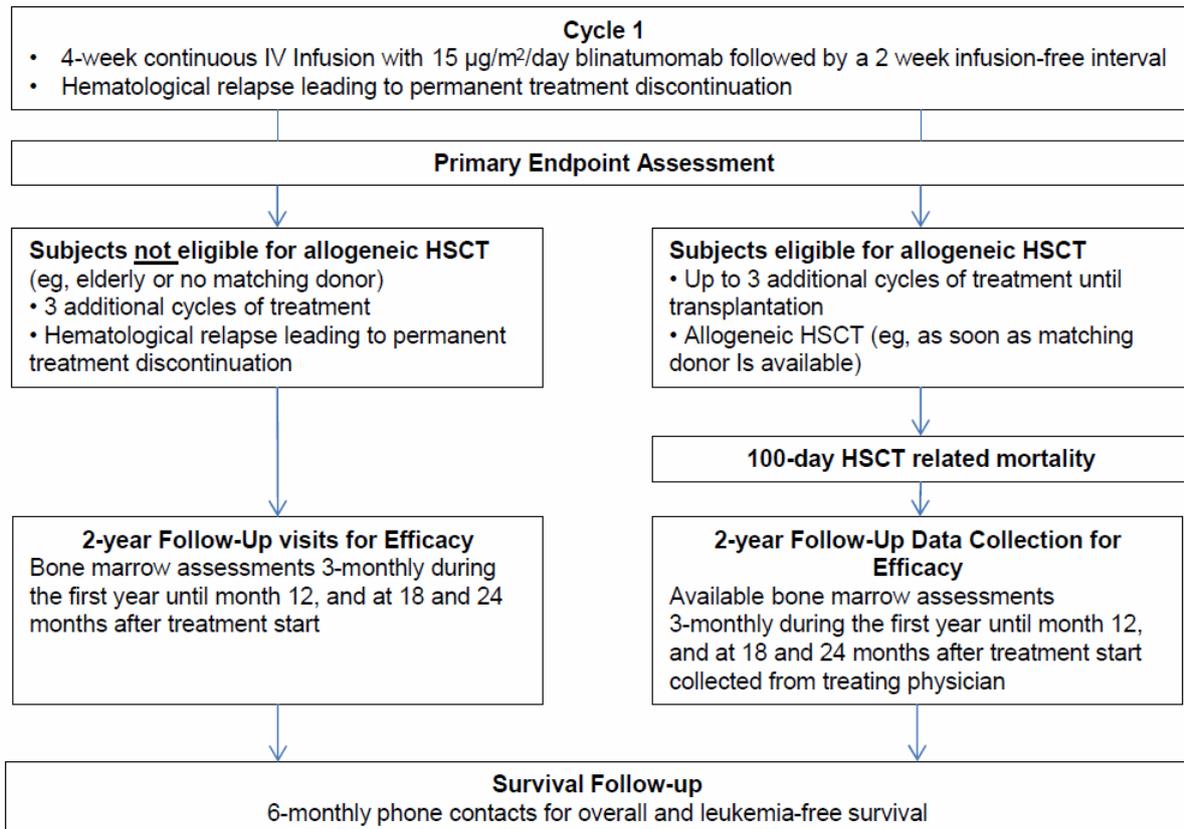
Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre.</li> <li>• Adäquate Knochenmarkfunktion folgender hämatologischer Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq</math> 1.000/<math>\mu</math>l.</li> <li>○ Thrombozyten <math>\geq</math> 50.000/<math>\mu</math>l (Transfusion zulässig).</li> <li>○ Hämoglobin <math>\geq</math> 9 g/dl (Transfusion zulässig)</li> </ul> </li> <li>• Adäquate Nieren- und Leberfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspartat-Aminotransferase (AST) bzw. Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) und Alkalische Phosphatase (AP) &lt; dem 2-fachen ULN.</li> <li>○ Gesamtbilirubin &lt; 1,5 x ULN.</li> <li>○ Kreatinin-Clearance (KrCl) <math>\geq</math> 50 ml / Min</li> </ul> </li> <li>• Negativer HIV-, negativer Hepatitis-B- (Hbs-Antigen) und Hepatitis-C-Virus- (Anti-HCV) Test.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein zirkulierender Blasten oder aktuelle extramedulläre Manifestation bei ALL.</li> <li>• Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des ZNS, wie Krampfanfälle, Parese, Aphasie, zerebrovaskuläre Ischämie / Blutung, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankungen, organisches Psychosyndrom oder Psychose, Koordinations- oder Bewegungsstörungen.</li> <li>• Bestehende Infiltration von Zerebrospinalflüssigkeit bei ALL.</li> <li>• Anamnestisch bekannte oder bestehende Autoimmunerkrankung.</li> <li>• Vorherige allogene HSCT.</li> <li>• Eignung für eine Behandlung mit TKI (d. h. Ph+ Patientinnen und Patienten ohne dokumentiertes Versagen der Behandlung oder Intoleranz/Kontraindikation von mindestens zwei TKI).</li> <li>• Systemische Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab (mit Ausnahme von intrathekaler Prophylaxe).</li> <li>• Strahlentherapie innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab.</li> <li>• Autologe HSCT innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der Studienbehandlung.</li> <li>• Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Rituximab, Alemtuzumab) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab.</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Blinatumomab.</li> <li>• Anamnestisch bekannte maligne Erkrankung außer ALL innerhalb von fünf Jahren vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab mit Ausnahme eines Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder „in situ“-Karzinoms der Zervix.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 211 Personen wurden für den Studieneinschluss evaluiert.</li> <li>• Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Personen unklar<sup>2)</sup>.</li> <li>• 116 Personen erhielten <math>\geq</math> 1 Infusion Blinatumomab.</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss erste Person: 30.11.2010</li> <li>• Einschluss letzte Person: keine Angabe identifiziert</li> <li>• Letzte Visite letzte Person: Januar 2019 (Überlebensnachbeobachtung)</li> <li>• Datenschnitt primärer Endpunkt nach Behandlungszyklus 1: 21.02.2014</li> <li>• Datenschnitt alle sekundären Endpunkte: 05.08.2015</li> </ul> <p>Die Studie MT103-203 (BLAST) wurde laut Studienregistereintrag im Januar 2019 abgeschlossen. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist 5 Jahre nach Einschluss der letzten Person geplant.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Ort</b> In insgesamt 46 Zentren in Österreich, Belgien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Rumänien, Russland, Spanien, Großbritannien.</p>
<p><b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b></p>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine komplette MRD-Remission, definiert als Abwesenheit der MRD, innerhalb von einem Behandlungszyklus mit Blinatumomab erreicht haben.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Mortalität innerhalb der ersten 100 Tage nach allogener HSCT.</li> <li>• Hämatologisches rezidivfreies Überleben 18 Monate nach dem Beginn der Behandlung mit Blinatumomab (zentraler sekundärer Endpunkt)</li> <li>• Zeit bis zum hämatologischen Rezidiv</li> <li>• Dauer der kompletten MRD-Remission</li> <li>• Veränderung des MRD-Levels</li> <li>• Patientenberichtete Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EQ-5D</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• Ressourcennutzung</li> </ul>
<p><b>Subgruppenanalysen</b></p>	<p><b>A priori geplante Subgruppen</b> Für den primären Endpunkt, den zentralen sekundären Endpunkt und das Gesamtüberleben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (15–34 Jahre, 35–54 Jahre, 55–64 Jahre und ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Ph -Status</li> <li>• t(4;11)-Translokation und/oder MLL-AF4+ ALL</li> <li>• Remissionsstatus (erste CR, zweite CR, dritte CR)</li> <li>• MRD-Level zu Baseline (<math>&lt; 1 \times 10^{-2}</math>, <math>\geq 1 \times 10^{-2}</math>)</li> <li>• Anzahl der weißen Blutzellen zum Zeitpunkt der ersten Diagnose</li> <li>• Chemoresistenz nach der ersten Woche der Poly-Chemotherapie (ja, nein, unbekannt)</li> <li>• Notwendigkeit einer zweiten Induktionsphase (Salvage) für die komplette hämatologische Remission (ja, nein, unbekannt)</li> <li>• Haploid oder nahe-triploid ALL</li> <li>• Vorherige Anti-Tumor-Strahlenbehandlungen</li> </ul> <p><b>Nicht a priori geplante Subgruppen (im Studienbericht, aber nicht im Studienprotokoll/SAP)</b> Für den primären Endpunkt, den zentralen sekundären Endpunkt und das Gesamtüberleben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Behandlungsregime für die ALL (Art der Therapie und, sofern anwendbar, Name des Arzneimittels)</li> <li>• Klinische Prüfmedikation 4 oder 5 (ausschließlich CTM 4, ausschließlich CTM5, CTM 4 und CTM 5)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Der Sponsor kann den Studieneinschluss auf Patientinnen und Patienten begrenzen, die nicht für eine HSCT geeignet sind, falls sich eine zu geringe Anzahl an Ph- nicht transplantierte Personen in der Studie befindet, die nicht für den sekundären Hauptendpunkt ausgewertet werden können.

<sup>2)</sup> In den Studienunterlagen wurden diesbezüglich keine Informationen identifiziert. Die Angaben in Modul 4 des Dossiers und die Publikation zur Studie lassen vermuten, dass die Anzahl an eingeschlossenen Personen der Anzahl an Personen der FAS-Population entspricht.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; CR: Komplettremission; CTM: Clinical Trial Material; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; HSCT: Stammzelltransplantation; LLOQ: Lower Limit of Quantification; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph(+/-): Philadelphia-Chromosom(-positiv/-negativ); SAP: Statistischer Analyseplan; TCR: T-Zellenrezeptor; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; ULN: Upper Normal of Limit; ZNS: Zentrales Nervensystem.



HSCT = hematopoietic stem cell transplant; IV = intravenous

Abbildung 2: Design der Studie MT103-203

### Protokolländerungen

Im Studienbericht werden die folgenden verschiedenen Amendments und Versionen des Studienprotokolls aufgeführt:

Version 1.0 des Studienprotokolls stammt vom 22. April 2010. Eine Patientin oder ein Patient wurde gemäß dieser Version in die Studie eingeschlossen. Die weiteren Versionen enthielten folgende, für die Nutzenbewertung relevante Änderungen:

- Version 2.0\_DE/lokal, Amendment 1.0 (Deutschland) (7. Juli 2010, 9 Teilnehmende wurden gemäß dieser Version eingeschlossen): Keine relevanten Änderungen.
- Globales Amendment 1.0 (4. Februar 2011) implementiert in der globalen Version 2.0 und der Version 3.0\_DE: Keine relevanten Änderungen.
- Globale Version 3.0\_DE/globales Amendment 2.0 (4. Juli 2011, 45 Teilnehmende wurden gemäß dieser Version eingeschlossen):
  - Aktualisierung der Anforderungen an die MRD-Bestimmung.
  - Aktualisierung der Sicherheitsnachbeobachtung für Patientinnen und Patienten, die eine HSCT erhalten.
  - Aktualisierung der vorzeitigen Beendigung.

- Globale Version 4.0\_DE/globales Amendment 4.0 (11. Juli 2012, 61 Teilnehmende wurden gemäß dieser Version eingeschlossen):
  - Aktualisierung der Untersuchungszeitpunkte.
  - Bestimmung für einen Neustart des Medikaments in einer niedrigeren Dosis im Fall von neurologischen unerwünschten Ereignissen hinzugefügt.
- Globales Amendment 5.0 (6. März 2014, nach Abschluss der Rekrutierung):
  - Änderung des sekundären Hauptendpunkts.
- Globale Version 4.0\_DE/globales Amendment 6.0 (13. Juni 2014, nach Abschluss der Rekrutierung): Keine relevanten Änderungen.

Diese aufgeführten Änderungen wurden dem Studienbericht entnommen.

*Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention der Studie MT103-203*

Intervention
<p>Blinatumomab wurde als kontinuierliche intravenöse Infusion mit einer Dosierung von 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag verabreicht. Ein Behandlungszyklus bestand dabei aus einer 4-wöchigen Behandlungsphase gefolgt von 2 behandlungsfreien Wochen, die um bis zu 7 Tage verlängert werden konnten<sup>1)</sup>.</p> <p>Patientinnen und Patienten in CR sollten grundsätzlich 4 Behandlungszyklen erhalten, unabhängig vom Erreichen eines MRD-Ansprechens. Patientinnen und Patienten, die nach mindestens einem Zyklus für eine allogene HSCT in Frage kamen, konnten mit einer allogenen HSCT transplantiert werden ohne weitere Zyklen Blinatumomab zu erhalten<sup>2)</sup>.</p> <p>An mindestens den ersten drei Tagen des ersten Behandlungszyklus und an mindestens den ersten beiden Tagen der folgenden Behandlungszyklen wurde Blinatumomab stationär verabreicht. Nachfolgend konnte die Behandlung mit Blinatumomab ambulant fortgesetzt werden.</p> <p><b>Verlängerung der Behandlung:</b></p> <p>Patientinnen und Patienten mit MRD-Rezidiv nach Abschluss von 4 Behandlungszyklen konnten 2 weitere Behandlungszyklen Blinatumomab erhalten, falls sie folgende Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine allogene HSCT erhalten.</li> <li>• Erreichen einer kompletten MRD-Remission nach Behandlung mit Blinatumomab.</li> <li>• MRD-Rezidiv im Zeitraum von 4 Wochen nach der letzten Blinatumomab-Infusion bis 18 Monate nach Behandlungsbeginn.</li> <li>• Einschlusskriterien des Studienprotokolls im Hinblick auf Organfunktion und Gesundheitszustand erfüllt.</li> </ul> <p><b>Therapieanpassungen bei Ereignissen des Zentralen Nervensystems</b></p> <p>Nach einer Unterbrechung der Infusion aufgrund von ZNS-Events konnte die Dosis bei Wiederaufnahme der Behandlung auf 5 µg/m<sup>2</sup>/Tag reduziert werden.</p> <p>Sofortiger Behandlungsabbruch bei Auftreten eines ZNS-bezogenen Events CTCAE-Grad 4 oder bei mehreren Anfällen.</p> <p>ZNS UE CTCAE-Grad 3: Unterbrechung der Behandlung, bei Rückgang innerhalb von einer Woche auf ein CTCAE-Grad ≤ 1 konnte die Behandlung fortgeführt werden, jedoch nicht eher als 72 Stunden nach Unterbrechung und mit einer reduzierten Dosis von 5 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab in einem Krankenhaus unter Überwachung durch das Studienpersonal. Eine Dosissteigerung war nicht erlaubt.</p> <p>ZNS UE CTCAE-Grad 2: Maßnahmen vergleichbar mit CTCAE-Grad 3, eine Reduktion der Dosis auf 5 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab lag jedoch im Ermessen des Prüfpersonals. Dosissteigerungen waren auch hier nicht erlaubt.</p>

<b>Intervention</b>
<p><b>Behandlungsunterbrechung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 4 Stunden: Keine spezifischen Maßnahmen erforderlich.</li> <li>• &gt; 4 Stunden: Wiederaufnahme der Behandlung in einem Krankenhaus unter Überwachung durch Studienpersonal.</li> </ul> <p>Im Fall eines klinisch relevanten, dauerhaften nicht-hämatologischen UE CTCAE-Grad 3 oder 4, das nicht unmittelbar kontrolliert werden kann, wird die Behandlung mit Blinatumomab unterbrochen. Nach Rückgang der Schwere auf CTCAE-Grad ≤ 2 wird die Behandlung mit der gleichen Dosis fortgeführt. Eine Behandlungsunterbrechung von mehr als 2 Wochen führt zu einem dauerhaften Therapieabbruch. Ein Wiederauftreten des gleichen UE CTCAE-Grad 3 oder 4 führt ebenfalls zum dauerhaften Behandlungsabbruch.</p> <p><u>Kriterien für eine dauerhafte Behandlungsunterbrechung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatologisches oder extramedulläres Rezidiv.</li> <li>• Entscheidung des Prüfpersonals (Verschlechterung des medizinischen Zustandes oder im Interesse der Patientin / des Patienten).</li> <li>• Verletzung des Studienprotokolls durch Patientin/Patient oder Prüfpersonal.</li> <li>• Verabreichung nicht erlaubter Begleitmedikationen.</li> <li>• UE, die einen Behandlungsabbruch nach Meinung der Patientin/des Patienten und/oder des Prüfpersonals erforderlich machen.</li> <li>• Unterbrechung der Infusion für mehr als 2 Wochen aufgrund UE.</li> <li>• Nachträgliche Feststellung einer MRD-Negativität durch das zentrale Labor zu Studienbeginn.</li> <li>• Auftreten eines ZNS-bezogenen UE, das mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt; 1 Anfall</li> <li>○ CTCAE-Grad 4,</li> <li>○ Führt zu einer Behandlungsunterbrechung und ging nicht innerhalb von einer Woche auf ein CTCAE-Grad ≤ 1 zurück.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Vorzeitiger Behandlungsabbruch ist wie folgt definiert</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patientinnen und Patienten mit HSCT nach Behandlung mit Blinatumomab: Abbruch der Behandlung vor Abschluss des 1. Behandlungszyklus.</li> <li>• Bei Patientinnen und Patienten für die keine HSCT nach Behandlung mit Blinatumomab vorgesehen war: Abbruch der Behandlung vor Abschluss des 4. Zyklus.</li> <li>• Abbruch der Behandlung aufgrund von UE.</li> </ul>
<p><b>Begleitmedikationen<sup>3)</sup></b></p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Anti-Tumor-Therapeutika als Blinatumomab <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zytotoxische und/oder Zytostatische Arzneimittel</li> <li>○ Strahlentherapie</li> <li>○ Immuntherapie</li> </ul> </li> <li>• Andere Prüfpräparate</li> <li>• Chronisch systemische Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden (z. B. &gt; 20 mg Prednison tägl.)</li> <li>• Andere immunsuppressive Therapien (ausgenommen erlaubte interventionelle Kortikosteroide)</li> <li>• Nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (ausgenommen Paracetamol/Acetaminophen, Metamizol, Naproxen)</li> <li>• Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)</li> </ul> <p><u>Erlaubte, obligatorische Begleitmedikation</u></p> <p><i>Vor Beginn des ersten Behandlungszyklus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zerebrospinalflüssigkeit-Prophylaxe (intrathecal triple combination) bestehend aus: Dexamethason 4 mg oder vergleichbar, Methotrexat 15 mg, Cytosin-Arabinosid 40 mg. Verabreicht während der Screeningphase oder innerhalb von 4 Wochen vor Behandlungsbeginn.</li> <li>• Ein Kortikosteroid (Prednison.e 100 mg i.v. oder vergleichbar) verabreicht innerhalb einer Stunde vor Therapiebeginn an Tag 1.</li> </ul>

### Intervention

#### *Vor Beginn der weiteren Behandlungszyklen:*

Ein Kortikosteroid (Prednison 100 mg i.v. oder vergleichbar) verabreicht innerhalb einer Stunde vor Therapiebeginn an Tag 1.

#### *Während der Behandlungsphase:*

- Dexamethason 24 mg/Tag für bis zu 3 Tage bei Auftreten eines ZNS-bezogenen UE. Schrittweise Dosisreduktion über einen Zeitraum von bis zu 4 Tagen.
- Bei Anfällen: Verabreichung eines geeigneten prophylaktischen Anti-Epileptika, bspw. Phenytoin oder Levetiracetam, bei Fortführung der Behandlung und zu Beginn des darauffolgenden Behandlungszyklus.

#### *Nach Behandlungszyklus 2 und 4 direkt nach Knochenmarkspunktion (Tag 29):*

Zerebrospinalflüssigkeit-Prophylaxe (intrathecal triple combination) falls möglich bestehend aus: Dexamethason 4 mg oder vergleichbar, Methotrexat 15 mg, Cytosin-Arabinosid 40 mg.

#### *Nach Abschluss der Studienmedikation für Patientinnen und Patienten ohne HSCT:*

Zerebrospinalflüssigkeit-Prophylaxe sollte alle drei Monate bis Monat 18 fortgeführt werden und danach nach ärztlichem Ermessen.

#### *Weitere Behandlungen für besondere Patientenpopulationen:*

Patientinnen und Patienten mit hohem CMV-Infektionsrisiko: Entweder intensive Nachbeobachtung mittels CMV-PCR oder prophylaktische CMV-Behandlung.

<sup>1)</sup> Voraussetzungen dafür nicht weiter spezifiziert.

<sup>2)</sup> Sofern eine HSCT vor dem Ende der 30-tägigen Safety-Follow-up-Phase vom Prüfpersonal als notwendig angesehen wurde, sollte die Safety-Follow-up-Visite zum letztmöglichen Zeitpunkt vor der HSCT stattfinden.

<sup>3)</sup> Jegliche Begleitmedikation wurde vom Beginn des Screenings bis zum 30-Tage-Safety-Follow-up aufgezeichnet. Darüber hinaus wurden Medikationen gegen Leukämie im weiteren Follow-up dokumentiert.

Abkürzungen: CMV: Zytomegalovirus; CR: Komplettremission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HSCT: Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Gemäß Fachinformation soll Blinatumomab bei einem Körpergewicht von mindestens 45 kg mit einer Dosierung von 28 µg/Tag verabreicht werden. Eine solche Fixdosis war in der Studie MT103-203 nicht vorgesehen. Stattdessen wurde Blinatumomab in Abhängigkeit von der Körperoberfläche der behandelten Personen mit 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag verabreicht. Weiterhin können laut Fachinformation Patientinnen und Patienten einen Zyklus Induktionstherapie erhalten, gefolgt von bis zu 3 weiteren Behandlungszyklen mit Blinatumomab als Konsolidierungstherapie, abhängig von Nutzen und Risiken. In der Studie MT103-203 waren grundsätzlich 4 Behandlungszyklen für Personen in hämatologischer Remission vorgesehen. Zuletzt konnten Patientinnen und Patienten unter bestimmten Voraussetzungen (siehe Tabelle 2) nach Abschluss von 4 Behandlungszyklen weitere 2 Zyklen Blinatumomab erhalten.

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

### 2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 3: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie MT103-203

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	Ja	Ja
MRD-Ansprechen	Morbidität	Ja	Nein <sup>1)</sup>
Hämatologisches rezidivfreies Überleben		Ja	Nein
EQ-5D-VAS		Ja	Ja <sup>2)</sup>
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)		Ja	Ja
EORTC QLQ-C30 (QoL-Skalen)	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt in der Studie MT103-203. Dieser Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>2)</sup> Der pU berichtet im Dossier neben der EQ-5D-VAS auch Ergebnisse zu den einzelnen Domänen des Fragebogens. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden allerdings ausschließlich die Ergebnisse der EQ-5D-VAS herangezogen.

<sup>3)</sup> Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; MRD: Minimale Resterkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QoL: Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala.

Mit dem Dossier zu Blinatumomab legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

#### Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)

Der pU zieht den Endpunkt hRFS im Dossier als unterstützenden Endpunkt zur Überprüfung der Robustheit der deskriptiven Ergebnisse zum Gesamtüberleben heran. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt hRFS als nicht patientenrelevant erachtet.

Das hämatologische rezidivfreie Überleben ist definiert als die Zeit ab Verabreichung der ersten Dosis Blinatumomab bis zum Auftreten eines hämatologischen oder extramedullären Rezidivs, einer sekundären Leukämie oder dem Tod jeglicher Ursache. Ein hämatologisches Rezidiv ist definiert als eindeutiger Nachweis von > 5 % Leukämiezellen im Knochenmark gemessen mittels zytologischer, mikroskopischer Untersuchung oder dem Nachweis von > 1 % zirkulierender leukämischer Blasten im Blut. Ein extramedulläres Rezidiv ist definiert als Vorhandensein einer leukämischen Infiltration der zerebrospinalen Flüssigkeit mittels zytologischer Untersuchung oder

der klinischen Diagnose einer Infiltration anderer Organe (z. B. der Hoden). Es wurde keine Operationalisierung einer sekundären Leukämie identifiziert.

Die primäre Analyse des Endpunkts hRFS erfolgte nach 18 Monaten. Patientinnen und Patienten werden zensiert, falls sie nach der Behandlung mit Blinatumomab und vor Eintreten eines der genannten Ereignisse eine Chemotherapie oder eine HSCT erhielten. Der Großteil der Patienten und Patientinnen erhielt während der Studie, nach Beginn der Behandlung mit Blinatumomab, eine HSCT. Aus den Angaben im Studienbericht zum Datenschnitt vom 5. August 2015 geht hervor, dass 65,5 % (n = 76) der Patientinnen und Patienten eine HSCT zu einem Zeitpunkt erhielten, zu dem sie sich in CR befanden und noch kein Rezidiv erlitten haben. Da viele Personen zu einem frühen Zeitpunkt der Studie aufgrund der Durchführung einer HSCT zensiert wurden, werden die Ergebnisse dieser Analyse nicht als valide eingeschätzt.

Insgesamt erhielten zum Datenschnitt vom 5. August 2015 90 Patientinnen und Patienten (77,6 %) nach Verabreichung von Blinatumomab eine HSCT. 76 dieser Personen (84,4%) waren zum Zeitpunkt der HSCT in CR, davon waren 57 Personen (63,3 %) MRD-negativ, 19 Personen (21,1 %) waren MRD-positiv. Die weiteren 14 Personen (15,6 %), die eine HSCT erhalten haben, erlitten vor Durchführung der HSCT ein Rezidiv. Patientinnen und Patienten konnten somit auch ohne Erreichen einer MRD-Negativität oder sogar im Falle eines Rezidivs einer potentiell kurativen HSCT zugeführt werden. Diesbezügliche Angaben wurden im Langzeitdatenschnitt vom 1. Juni 2017 nicht identifiziert. Darüber hinaus befanden sich Patientinnen und Patienten bereits zu Beginn der Studie in kompletter Remission und waren somit potentiell für eine HSCT geeignet. Aus diesen Gründen wird davon ausgegangen, dass die alleinige Therapie mit Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet keinen potentiell kurativen Therapieansatz darstellt. Da die Diagnostik von Rezidiven hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks basiert, folgt daraus, dass Rezidive und damit auch der zusammengesetzte Endpunkt hRFS nicht als direkt patientenrelevant erachtet werden.

## 2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (s. Tabelle 3) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 4 bis 7.

Tabelle 4: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben (OS)
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie MT103-203 ist definiert als die Zeit ab Beginn der Therapie mit Blinatumomab bis zum Tod. Alle lebenden Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Das Gesamtüberleben wurde während der Core Study kontinuierlich erfasst und bis zum Monat 24 im Efficacy-Follow-up nachbeobachtet. Anschließend erfolgte eine telefonische Nachbeobachtung alle 6 Monate bis 5 Jahre nach Beginn der Behandlung mit Blinatumomab.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b> Die primäre Auswertung erfolgte auf Basis des FAS. Für eine zusätzliche Analyse wurde das Sec EP PPS herangezogen. Datenschnitte erfolgten im Rahmen der geplanten Interimsanalysen zum 21.02.2014 und 05.08.2015. Der finale Datenschnitt erfolgte laut Studienregistereintrag im Januar 2019, die entsprechende Datenauswertung liegt nicht vor. Zusätzlich liegen Daten zu einem von der Zulassungsbehörde geforderten, nicht a priori geplanten Langzeitdatenschnitt vom 01.06.2017 vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar dargelegt.</p> <p><b>Validität</b> Die Erhebung des Endpunkts erfolgte ab Beginn der Therapie mit Blinatumomab und nicht nach Studieneinschluss der Patientinnen und Patienten. Aus den Angaben des Studienberichts geht nicht hervor, wie viele Personen in die Studie eingeschlossen wurden, aber keine Behandlung mit Blinatumomab erhalten hatten.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Der Endpunkt ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt und in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab einbezogen.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; FAS: Full Analysis Set; PPS: Per Protocol Set; Sec EP: Sekundärer Endpunkt.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>MRD-Remission</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die Evaluierung der MRD erfolgt auf Basis von Knochenmark, welches durch Aspiration oder Biopsie gewonnen wurde.</p> <p>Eine komplette MRD-Remission gilt als erreicht, wenn anhand der PCR keine leukämie-spezifischen Umstellungen der Immunglobulin- oder TCR-Gene nachgewiesen werden können. Laut Studienprotokoll können alle Patientinnen und Patienten bezüglich der MRD-Remission ausgewertet werden, für die eine Untersuchung der MRD mittels PCR stattgefunden hat, die Blinatumomab im ersten Zyklus erhalten haben und von denen eine Knochenmarkprobe am Ende des ersten Behandlungszyklus entnommen wurde. Die Untersuchung erfolgte in einem zentralen Labor. Zwei Wochen nach Entnahme der ersten Probe wurde eine zweite entnommen, wenn die erste Probe eine komplette MRD-Remission nicht eindeutig zeigte, auffällige Blutwerte auf ein Rezidiv hindeuteten oder die klon-spezifische Umstellung bis zu diesem Tag nicht durchgeführt werden konnte, um zu bestätigen, ob der primäre Endpunkt tatsächlich erreicht wurde. Falls die Messung der MRD unterhalb der LLOQ (entspricht <math>&lt; 10^{-4}</math> Leukämiezellen) liegt, aber eine Amplifikation im PCR zeigt, gilt der Test als nicht evaluierbar und wird wiederholt. Falls der erneute Test keine PCR-Amplifikation aufweist, wird der Patient als MRD-negativ gewertet. Bei einer Amplifikation über oder gleich der LLOQ (entspricht <math>\geq 10^{-4}</math> Leukämiezellen), wird der Patient als MRD-positiv gewertet.</p> <p><b>Primäre Analyse des Endpunktes und der Studie</b>  <u>Komplette MRD-Remission:</u> Für die primäre Analyse des Endpunktes wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten bestimmt, die eine komplette MRD-Remission nach dem ersten Behandlungszyklus mit Blinatumomab erreicht haben.  Analysen waren laut SAP zunächst im Prim EP FAS und danach supportiv im Prim EP Efficacy Set sowie dem Prim EP PPS geplant.</p> <p><b>Weitere Analysen des Endpunktes</b>  Zusätzlich wurden die MRD-Remission nach Ende der Behandlungszyklen 2, 3 und 4, die Zeit bis zur kompletten MRD-Remission, die Dauer der kompletten MRD-Remission sowie Veränderungen im MRD-Level bestimmt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b>  Die Erhebung zur Analyse des primären Endpunktes erfolgte nach einem Zyklus Blinatumomab an Tag 29 und gegebenenfalls zu Tag 43 des ersten Behandlungszyklus, falls das zentrale MRD-Ergebnis noch nicht verfügbar oder nicht eindeutig war.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b>  Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität</b>  Der MDR-Status wurde mittels PCR erhoben, welcher der größte Standardisierungsgrad zugeschrieben wird [21].  Bezüglich der primären Analyse ist darauf hinzuweisen, dass die Studienintervention zum im Protokoll geplanten Erhebungszeitpunkt nach einem Behandlungszyklus eigentlich nicht abgeschlossen war, da die Studienteilnehmenden grundsätzlich 4 Behandlungszyklen durchlaufen sollten.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b>  Der MRD-Status beschreibt die Anzahl der verbliebenen malignen Zellen im Knochenmark. Die Einschätzung des MRD-Status erfolgt mittels Laboruntersuchungen ohne zeitgleiche Erfassung von für die Patientin / den Patienten spürbare Krankheitssymptome. Da es sich bei der MRD um einen 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 nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen. Das Erreichen der MRD-Remission wird jedoch als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL ange-</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	sehen [27]. In Verbindung mit dem Status als primärer Endpunkt in der Studie MT103-203 wird das MRD-Ansprechen nach einem Behandlungszyklus ergänzend dargestellt. Die weiteren Analysen der sekundären Endpunkte MRD-Remission nach 2–4 Behandlungszyklen, Zeit bis zur kompletten MRD-Remission, Dauer der kompletten MRD-Remission und Veränderung des MRD-Levels werden dagegen nicht berücksichtigt.
<b>Endpunkt</b>	<b>EQ-5D-VAS</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der EQ-5D beinhaltet 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression), eine visuelle Analogskala (VAS) sowie einen Gesamtnutzwert. In der Studie MT103-203 kommt die EQ-5D-Version 3L zum Einsatz. Die EQ-5D-VAS erfasst die Selbsteinschätzung der Gesundheit auf einer 20 cm langen Skala. Die Extreme sind „denkbar bester Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und „denkbar schlechtesten Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Die Befragten markieren eine Stelle auf der Skala, die ihren Gesundheitszustand widerspiegelt, und notieren die markierte Nummer in einem Kästchen. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die 5 Dimensionen beschreiben jeweils einen unterschiedlichen Gesundheitsaspekt und sind bei der Version 3L in jeweils 3 Level unterteilt: keine Probleme, einige Probleme und extreme Probleme. Die Befragten sind angehalten das jeweilige Level anzukreuzen, welches ihrem Gesundheitszustand am besten entspricht. Der abgefragte Bezugszeitraum ist der jeweilige Tag der Erhebung. Die Daten sollten gemäß Manual evaluiert werden.</p> <p>Im Studienprotokoll wurde spezifiziert, dass die durchschnittliche Veränderung in der Punktzahl im Vergleich zu Baseline für die vier Behandlungszyklen berichtet werden soll. Im Dossier wurde zusätzlich die Dauer bis zur Verschlechterung der EQ-5D-VAS um mindestens 7 Punkte dargestellt. Für diese Ereigniszeitanalysen wurden alle Personen, die vor der ersten Verschlechterung verstarben, zum Todeszeitpunkt zensiert. Personen, die sich nicht verschlechterten und zum Auswertungszeitpunkt noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Erhebungszeitpunktes des EQ-5D zensiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening und Tag 29 jedes Behandlungszyklus.</li> <li>• Safety-Follow-up-Visite und während der Efficacy-Follow-up-Visiten (Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24 nach Behandlungsbeginn).</li> </ul> <p>Die Auswertung sollte laut SAP auf Basis des FAS und des HSCT Sec EP FAS erfolgen. An einer anderen Stelle im SAP ist angegeben, dass die Analyse auf Basis der PRO FAS erfolgen soll. Für den Datenschnitt vom 05.08.2015 wurden Ergebnisse für das FAS und das HSCT Sec EP FAS identifiziert. Für den Langzeitdatenschnitt vom 01.06.2017 wurden Ergebnisse auf Basis des EQ-5D-FAS, welches alle Personen des FAS mit Baseline-Wert und mindestens einer Post-Baseline-Angabe im EQ-5D umfasste, identifiziert.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Es ist unklar, ob eine Response definiert war als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung oder als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Unklar ist auch, ob Personen für Zeitpunkte, zu denen kein ausgefüllter Fragebogen vorliegt, als Non-Responder, Responder oder Zensierung gewertet wurden. Auf Basis der Informationen im Studienprotokoll und auch anhand der Rücklaufquoten zu den einzelnen Messzeitpunkten wird davon ausgegangen, dass die patientenberichteten Fragebögen von den Patientinnen und Patienten nach Erhalt einer HSCT nicht mehr ausgefüllt wurden. Diesbezüglich eindeutige Angaben wurden in den Studienunterlagen und im Dossier allerdings nicht identifiziert.</p> <p>Aus den Dokumenten des pU geht nicht klar hervor, ob Imputationen für fehlende Items vorgenommen wurden. Zudem ist unklar wie imputiert wurde und wie viele Imputationen durchgeführt wurden.</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p><b>Validität</b></p> <p>Der pU erachtet die Ergebnisse zum Gesundheitszustand, erfasst über die VAS des EQ-5D und die 5 Dimensionen, als relevant. Dem wird nur teilweise gefolgt. Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die a priori geplanten Analysen der durchschnittlichen Veränderung zu Baseline dargestellt.</p> <p>Die post hoc durchgeführten Analysen der Dauer bis zur Verschlechterung auf der EQ-5D-VAS werden aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt. Wie erläutert ist unklar, ob eine Response als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung oder als Zeit bis zur ersten Verschlechterung definiert war. Unklar ist zudem, ob Personen für Zeitpunkte, zu denen kein ausgefüllter Fragebogen vorliegt, als Non-Responder (d. h. "nicht verschlechtert") oder Responder (d. h. "verschlechtert") gewertet wurden oder als Zensurierung in die Analyse eingegangen sind. Im Rahmen der Ergebnisdarstellung ist angegeben, dass Personen zensiert wurden, wenn sie vor der ersten Verschlechterung verstorben sind oder wenn sie zum Auswertungszeitpunkt noch lebten und keine Verschlechterung erlitten hatten. Daher ist allerdings zu vermuten, dass Personen als Non-Responder gewertet wurden, falls zu einem Zeitpunkt kein ausgefüllter Fragebogen vorlag. Da die Rücklaufquote, bezogen auf die zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen der FAS-Population, bereits zum zweiten Messzeitpunkt nach Baseline (= nach dem zweiten Behandlungszyklus) weniger als 70 % betrug, konnte bei einem relevanten Anteil der Studienpopulation bereits zu diesem Zeitpunkt keine Response (d. h. Verschlechterung) mehr festgestellt werden. Des Weiteren wurden für die Ereigniszeitanalysen keine Kaplan-Meier-Kurven identifiziert, sodass ebenfalls nicht nachvollzogen werden kann, zu welchen Zeitpunkten Personen zensiert wurden. Responderanalysen, die sich nur auf den ersten Messzeitpunkt nach Baseline (= nach dem ersten Behandlungszyklus) beziehen, zu dem die Rücklaufquote bei 78,3 % lag, wurden nicht identifiziert. Die vom pU im Dossier präsentierten Responderanalysen beziehen sich nicht auf die FAS-Population, sondern auf alle Patientinnen und Patienten des FAS mit Baseline-Wert und mindestens einer Post-Baseline-Angabe in einer der Skalen. Diese Population wurde a priori nicht spezifiziert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Nutzenbewertung die durchschnittliche Veränderung auf der EQ-5D-VAS zum ersten Messzeitpunkt nach Baseline im Vergleich zu Baseline dargestellt.</p> <p>Mittels verteilungs- und ankerbasierter Untersuchungen in einer Querschnittstudie an 534 krebserkrankten Personen, darunter ca. 50 mit Lymphom, wurden Spannen an Werten für eine MID von 7 bis 10 oder 8 bis 11 Punkten (je nach Anker) identifiziert [34]. Zur Ermittlung einer intraindividuellen Relevanzschwelle, die zur sinnvollen Interpretation von Ergebnissen benötigt wird, wäre eine Analyse mittels longitudinaler Daten besser geeignet als eine Analyse von Querschnittsdaten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels Querschnittsdaten berechnete Spanne an Werten für eine individuelle Relevanzschwelle jedoch herangezogen, da der verwendete Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurde. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet.</p> <p>Zusätzlich zur Auswertung der EQ-5D-VAS wertet der pU in seinem Dossier auch die Punktzahlen der einzelnen Domänen des EQ-5D aus. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Gemäß Handbuch des EQ-5D-3L beschreiben die Antwortoptionen der Domänen verschiedene Schweregrade, um daraus einen Gesamtnutzwert zu berechnen [24]. Sie haben jedoch keine arithmetischen Eigenschaften, weshalb eine separate numerische Auswertung nicht valide ist. Zur Bestimmung des Zusatznutzens werden daher ausschließlich die Ergebnisse zur EQ-5D-VAS herangezogen.</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich <u>der Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Da die EQ-5D-VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird sie für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenbewerteter Fragebogen zur Erfassung der Morbidität und Lebensqualität bei krebserkrankten Personen. Er besteht aus 30 Einzelfragen, die sich neben dem globalen Gesundheitszustand zu fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), acht Symptomskalen/Einzelitems sowie einem Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten zusammenfassen lassen. Für die meisten Items entspricht der Bezugszeitraum der vergangenen Woche.</p> <p>Zur Auswertung der Endpunktkategorie Morbidität werden vom pU folgende Symptomskalen und Einzelitems des EORTC QLQ-C30 herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerz</li> <li>• Atemnot</li> <li>• Insomnie</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Obstipation</li> <li>• Diarrhö</li> </ul> <p>Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) und zur Auswertung auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte einer schwereren Symptomatik entsprechen.</p> <p>Werte für die Skalen des EORTC QLQ-C30 sollten nur gebildet werden, wenn mindestens die Hälfte aller Items der jeweiligen Skala beantwortet wurde. Die Daten sollten gemäß Handbuch evaluiert werden.</p> <p>Im Studienprotokoll wurde spezifiziert, dass die durchschnittliche Veränderung der Punktzahl im Vergleich zu Baseline für die vier Behandlungszyklen berichtet werden soll. Im Dossier wurde zusätzlich die Dauer bis zur Verschlechterung der Skalen um mindestens 10 Punkte dargestellt. Für die Ereigniszeitanalysen wurden alle Personen zensiert, die vor der ersten Verschlechterung verstarben und solche, die sich weder verschlechterten noch verstarben.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening und Tag 29 jedes Behandlungszyklus</li> <li>• Safety-Follow-up-Visite und während der Efficacy-Follow-up-Visiten (Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24 nach Behandlungsbeginn)</li> </ul> <p>Die Auswertung sollte laut SAP auf Basis des FAS und des HSCT Sec EP FAS erfolgen. An einer anderen Stelle im SAP ist angegeben, dass die Analyse auf Basis des PRO FAS erfolgen soll. Für den Datenschnitt vom 05.08.2015 wurden Ergebnisse für das FAS und HSCT Sec EP FAS identifiziert. Für den Langzeitdatenschnitt vom 01.06.2017 wurden Ergebnisse auf Basis des EORTC QLQ-C30 FAS, welches alle Personen der FAS mit Baseline-Wert und mindestens einer Post-Baseline-Angabe in einer der Skalen des EORTC QLQ-C30 umfasste, identifiziert.</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Der Unterteilung des Fragebogens in Skalen zur Morbidität und Funktionsskalen für die Lebensqualität wird gefolgt.</p> <p>Es ist unklar, ob eine Response definiert war als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung oder als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Unklar ist auch, ob Personen für Zeitpunkte, zu denen kein ausgefüllter Fragebogen vorliegt als Non-Responder, Responder oder Zensierung gewertet wurden. Auf Basis der Informationen im Studienprotokoll und auch anhand der Rücklaufquoten zu den einzelnen Messzeitpunkten wird davon ausgegangen, dass die patientenberichteten Fragebögen von den Patientinnen und Patienten nach Erhalt einer HSCT nicht mehr ausgefüllt wurden. Diesbezüglich eindeutige Angaben wurden in den Studienunterlagen und im Dossier allerdings nicht identifiziert.</p> <p>Aus den Dokumenten des pU geht nicht klar hervor, ob Imputationen für fehlende Items vorgenommen wurden. Zudem ist unklar wie imputiert wurde und wie viele Imputationen durchgeführt wurden.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und von Symptomen speziell für Krebspatienten. Die vom pU vorgelegte Validierungsstudie wurde allerdings nicht speziell an Personen mit ALL durchgeführt [1].</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die a priori geplanten Analysen der durchschnittlichen Veränderung zu Baseline dargestellt.</p> <p>Die post hoc durchgeführten Analysen der Dauer bis zur Verschlechterung werden aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt. Wie erläutert ist unklar, ob eine Response als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung oder als Zeit bis zur ersten Verschlechterung definiert war. Unklar ist zudem, ob Personen für Zeitpunkte, zu denen kein ausgefüllter Fragebogen vorliegt, als Non-Responder (d. h. "nicht verschlechtert") oder Responder (d. h. "verschlechtert") gewertet wurden oder als Zensierung in die Analyse eingegangen sind. Im Rahmen der Ergebnisdarstellung ist angegeben, dass Personen zensiert wurden, wenn sie vor der ersten Verschlechterung verstorben sind oder wenn sie zum Auswertungszeitpunkt noch lebten und keine Verschlechterung erlitten hatten. Daher ist allerdings zu vermuten, dass Personen als Non-Responder gewertet wurden, falls zu einem Zeitpunkt kein ausgefüllter Fragebogen vorlag. Da die Rücklaufquote, bezogen auf die zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen der FAS-Population, bereits zum zweiten Messzeitpunkt weniger als 70 % betrug, konnte bei einem relevanten Anteil der Studienpopulation bereits zu diesem Zeitpunkt keine Response (d. h. Verschlechterung) mehr festgestellt werden. Des Weiteren wurden für die Ereigniszeitanalysen keine Kaplan-Meier-Kurven identifiziert, sodass ebenfalls nicht nachvollzogen werden kann, zu welchen Zeitpunkten Personen zensiert wurden. Responderanalysen, die sich nur auf den ersten Messzeitpunkt nach Baseline (= nach dem ersten Behandlungszyklus) beziehen, zu dem die Rücklaufquote je nach Skala zwischen 75,7 und 77,4 % lag, wurden nicht identifiziert. Die vom pU im Dossier präsentierten Responderanalysen beziehen sich nicht auf die FAS-Population, sondern auf alle Patientinnen und Patienten des FAS mit Baseline-Wert und mindestens einer Post-Baseline-Angabe in einer der Skalen. Diese Population wurde a priori nicht spezifiziert.</p> <p>Aus diesen Gründen wird in der Nutzenbewertung die durchschnittliche Veränderung zum ersten Messzeitpunkt nach Baseline im Vergleich zu Baseline dargestellt.</p> <p>Angaben zu klinisch relevanten intraindividuellen Veränderungen des EORTC QLQ-C30 variieren für die Skala allgemeiner Gesundheitszustand zwischen 8 Punkten für eine Verbesserung und 12 Punkten für eine Verschlechterung bei Personen mit Multiplem Myelom [31]. Bei Patientinnen und 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 bis 10 Punkten als klinisch relevant bezeichnet [33].</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der Skala allgemeiner Gesundheitszustand um 10 Punkte eine</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>klinisch relevante Veränderung bedeutet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dieser Schwellenwert auch für andere Skalen des Instruments herangezogen. Es gilt zu beachten, dass die Übertragbarkeit von Relevanzschwellen auf andere Skalen eines Instruments generell nicht angenommen werden kann.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich <u>der Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; HSCT: Stammzelltransplantation; LLOQ: Lower Limit of Quantification; MID: Minimal Important Difference; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PPS: Per Protocol Set; Prim EP: Primärer Endpunkt; PRO: Patient Reported Outcome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; Sec EP: Sekundärer Endpunkt; TCR: T-Zellenrezeptor; VAS: Visuelle Analogskala.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	EORTC QLQ-C30 (QoL-Skalen)
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenbewerteter Fragebogen zur Erfassung der Morbidität und Lebensqualität bei krebserkrankten Personen. Er besteht aus 30 Einzelfragen, die sich neben dem globalen Gesundheitszustand zu fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), acht Symptomskalen/Einzelitems sowie einem Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten zusammenfassen lassen. Für die meisten Items entspricht der Bezugszeitraum der vergangenen Woche.</p> <p>Zur Auswertung der Endpunktkategorie Lebensqualität werden vom pU die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand, das Einzelitem „Finanzielle Schwierigkeiten“ sowie folgende Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> <p>Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet und zur Auswertung auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte in den Funktionsskalen einer besseren Lebensqualität entsprechen. Für die Skala „Finanzielle Schwierigkeiten“ entsprechen höhere Werte größeren Schwierigkeiten. Der Erinnerungszeitraum ist die vergangene Woche.</p> <p>Werte für die Skalen des EORTC QLQ-C30 sollten nur gebildet werden, wenn mindestens die Hälfte aller Items der jeweiligen Skala beantwortet wurde. Die Daten sollten gemäß Handbuch evaluiert werden.</p> <p>Im Studienprotokoll wurde spezifiziert, dass die durchschnittliche Veränderung in der Punktzahl im Vergleich zu Baseline für die vier Behandlungszyklen berichtet werden soll. Im Dossier wurde zusätzlich die Dauer bis zur Verschlechterung der Skalen um mindestens 10 Punkte dargestellt. Für die Ereigniszeitanalysen wurden alle Personen zensiert, die vor der ersten Verschlechterung verstarben und solche, die sich weder verschlechterten noch verstarben.</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening und Tag 29 jedes Behandlungszyklus</li> <li>• Safety-Follow-up Visite und während der Efficacy-Follow-up-Visiten (Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24 nach Behandlungsbeginn)</li> </ul> <p>Die Auswertung sollte laut Studienprotokoll auf Basis des FAS und des HSCT Sec EP FAS erfolgen, laut SAP auf Basis der PRO FAS. Für den Datenschnitt vom 05.08.2015 wurden Ergebnisse für die FAS und HSCT Sec EP FAS identifiziert. Für den Langzeitdatenschnitt vom 01.06.2017 wurden Ergebnisse auf Basis des EORTC QLQ-C30 FAS berichtet, welches alle Personen des FAS mit Baseline-Wert und mindestens einer Post-Baseline-Angabe in einer der Skalen des EORTC QLQ-C30 umfasste.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung und Validität</b> Siehe Bewertung der Operationalisierung und der Validität des EORTC QLQ-C30 in Tabelle 5.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full Analysis Set; HSCT: Stammzelltransplantation; PRO: Patient Reported Outcome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QoL: Lebensqualität; SAP: Statistischer Analyseplan; Sec EP: Sekundärer Endpunkt.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<b>Operationalisierung</b>	<p>Ein UE ist jeglicher unerwünschte, medizinische Vorfall („untoward medical occurrence“) an einer Person, der ein Arzneimittel verabreicht wurde. Ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung ist nicht zwingend erforderlich. Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive abnormaler Laborwerte), Symptom oder jede temporär mit dem Gebrauch eines medizinischen Produkts in Verbindung stehende Erkrankung, unabhängig von der Kausalität, kann ein UE darstellen. Ein <u>treatment-emergent (therapiebezogenes) UE</u> ist jegliches UE, das zwischen dem Start der ersten Infusion mit Blinatumomab bis 30 Tage nach der letzten Infusion oder End-of-Core-Study-Visite auftrat. Falls unklar ist, ob ein UE im relevanten Zeitraum begonnen hat, wird es als therapiebezogenes UE gewertet. Im Folgenden werden treatment-emergent UE als UE und schwerwiegende treatment-emergent UE als SUE bezeichnet.</p> <p>Abweichungen von Laborparametern werden als klinisch relevant bewertet, wenn sie eine medizinische Intervention oder einen Abbruch der Studienmedikation zur Folge haben.</p> <p>Zusätzlich werden folgende Ereignisse als UE klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung oder Störung.</li> <li>• Intensivierung oder Erhöhung der Frequenz einer bestehenden episodischen Erkrankung.</li> <li>• Vorfälle, die auf im Protokoll vorgesehene Verfahren zurückzuführen sind (z. B. Komplikationen durch invasive Eingriffe).</li> </ul> <p>Folgende Ereignisse werden <u>nicht</u> als UE gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinische oder chirurgische Interventionen, die bereits vor Studienteilnahme geplant waren.</li> </ul>

**Endpunktkategorie Sicherheit**

- Bestehende Erkrankungen oder Zustand, die sich während oder nach der Gabe der Studienmedikation nicht verschlechtern.
- Hospitalisierungen aus sozialen Gründen, aufgrund allogener HSCT oder aufgrund Neustart der Infusion nach Behandlungsunterbrechung.
- Maligne Grunderkrankung, die mit der Studienmedikation therapiert wird sowie Anzeichen und Symptome die damit assoziiert sind, ausgenommen, wenn diese schwerer als erwartet ausfallen. Progression oder Rezidive der Grunderkrankung.
- Nicht klinisch relevante Abweichungen von Laborparametern.
- Alle UE bedingt durch andere anti-leukämische Behandlungen oder allogene HSCT, die nach Beendigung von Blinatumomab begonnen wurden.

UE wurden nach Systemorganklasse und Preferred Terms gemäß MedDRA (Version 14.0 oder höher) klassifiziert.

Ein UE wurde als schwerwiegendes UE (SUE) gewertet, wenn es nach Ermessen des pU oder des Prüfpersonals eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tod.
- Lebensbedrohlicher Zustand (UE birgt aus Sicht des Prüfpersonals die Gefahr, dass unmittelbar der Tode folgen könnte).
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung (Hospitalisierung bedeutet, dass die Person mindestens eine Nacht im Krankenhaus verbrachte. Elektive Hospitalisierungen zur Behandlung bereits bestehender medizinischer Zustände, die sich im Vergleich zu Baseline nicht verschlechtert haben oder Hospitalisierungen sozialen Ursprungs sind davon nicht umfasst).
- Anhaltende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität.
- Kongenitale Anomalie oder Fehlbildung.
- Wichtiges medizinisches Ereignis (ein medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod oder einer Hospitalisierung führt, welches aber nach ärztlicher Beurteilung den Patienten / die Patientin gefährden kann oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der bereits genannten SUE zu verhindern).

UE von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll wurden keine UE von besonderem Interesse spezifiziert. Allerdings wird im SAP ein Verfahren beschrieben, wie Ereignisse von besonderem Interesse identifiziert und definiert werden sollen. Im Studienbericht werden eine Reihe von "Events of Interest" genannt und ausgewertet.

Diese stimmen jedoch nur teilweise mit den in Modul 4 des Dossiers definierten UE von besonderem Interesse überein, die nach Angaben des pU auf der Fachinformation und den therapiespezifischen UE basieren.

Schweregrad

Der Schweregrad eines UE wurde gemäß der CTCAE des National Cancer Institute (v4.0: May 28, 2009) bewertet. Falls ein UE nicht in der CTCAE-Klassifikation aufgeführt war, wurden folgende Schweregrade herangezogen:

- Grad 1: Mild (unerhebliches Ereignis, keine Intervention erforderlich, ausschließlich asymptomatische Laborbefunde oder radiographische Befunde; marginale klinische Relevanz)
- Grad 2: Moderat (minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention nötig)
- Grad 3: Schwer und unerwünscht (medizinisch bedeutsames Symptom, erfordert Hospitalisierung oder invasive Intervention; Transfusion; elektive interventionelle radiologische Verfahren; therapeutische Endoskopie oder Operation)
- Grad 4: Lebensbedrohlich oder eine Behinderung zur Folge habend (akute, lebensbedrohliche metabolische oder kardiovaskuläre Komplikationen wie Kreislaufversagen, Hämorrhagie oder Sepsis; lebensbedrohliche Konsequenzen und Notfallmaßnahmen, wie intensivmedizinische Behandlung oder invasive Verfahren, interventionelle radiologische Verfahren; therapeutische Endoskopie oder Operation)
- Grad 5: Tod (UE steht im Zusammenhang mit Tod der Person)

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<p><b>Erhebung und Dokumentation von UE</b></p> <p>Die Erhebung der UE/SUE inklusive auffälliger Laborbefunde erfolgt durch das Studienpersonal sowie durch nicht-suggestive Abfragen zu jeder Studienvisite. UE und SUE werden ab Therapiebeginn mit Blinatumomab bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation (Safety-Follow-up) oder bis zur allogenen HSCT erhoben. Während dem weiteren Follow-up werden lediglich UE und SUE dokumentiert, die kausal auf die Studienmedikation zurückzuführen sind. UE, die während der Screening-Phase nach der Einwilligung zur Studienteilnahme, aber vor Gabe der Studienmedikation auftraten, werden im CRF festgehalten. UE werden bis zur Rückbildung, Stabilisierung oder bis zum 30-Tage-Safety-Follow-up nachbeobachtet. Der Medical Monitor kann die Follow-up-Periode zum Schutz der Patientin / des Patienten verlängern. SUE werden bis zur Rückbildung, Stabilisierung oder zum Lost to Follow-up nachverfolgt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Jegliche UE wurden kontinuierlich während der Core Study und bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Blinatumomab (Safety-Follow-up-Visite) durch das Studienpersonal erhoben. Im Efficacy-Follow-up nach Beendigung der Core Study wurden UE, die potentiell im Zusammenhang mit der Therapie mit Blinatumomab standen ("related" UE), alle drei Monate bis Studienmonat 12 und alle 6 Monate bis Studienmonat 24 nach Beginn der Behandlung mit Blinatumomab erhoben. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS zu den Datenschnitten 05.08.2015 und 21.02.2014.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es ist unklar, welche UE als Anzeichen, Symptome oder Progression der Grunderkrankung gewertet wurden und wer diese Einschätzung vornahm. Eine A-priori-Festlegung, welche Preferred Terms und Systemorganklassen dies betrifft, sind den Unterlagen nicht zu entnehmen. Während der Follow-up-Phase erfolgte ausschließlich die Erhebung von UE, die im Zusammenhang mit der Therapie mit Blinatumomab standen. Es ist nicht nachvollziehbar dargelegt, nach welchen Kriterien die Einschätzung des Zusammenhangs eines UE mit der Studienmedikation erfolgte und ob diese Erhebung standardisiert über alle Studienzentren geschah.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Der Endpunkt sowie die dargestellte Operationalisierung ist größtenteils valide. Die oben genannten, im Dossier als besonders bedeutsam definierten, UE werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da keine a priori spezifizierten UE von besonderem Interesse im Studienprotokoll oder SAP identifiziert werden konnten. Zwar ist im SAP ein Verfahren beschrieben, wie Ereignisse von besonderem Interesse identifiziert und definiert werden sollen, allerdings wurde diese Beschreibung erst im Zuge eines Amendments hinzugefügt. Die im Studienbericht dargestellten Ereignisse von besonderem Interesse weichen zudem von den im Dossier berichteten ab. Da auch diese UE nicht präspezifiziert waren, werden sie in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.</p> <p>Während der Follow-up-Phase nach Beendigung der Core Study werden lediglich jene UE erfasst und dokumentiert, die mit der Gabe der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Aufgrund dieser unterschiedlichen Erfassung ist das Auftreten von UE (Inzidenz) während der Core Study und der Follow-up-Phase der Studie MT103-203 nicht miteinander vergleichbar. Die selektive Erfassung der UE in der Follow-up-Phase wird als nicht ausreichend valide erachtet, um ein umfassendes Bild zur Sicherheit ab 30 Tage nach Ende der Therapie aufzuzeigen. Die selektive Erfassung von UE, die im unmittelbarem Zusammenhang mit Blinatumomab stehen, lässt keine objektive Bewertung der Sicherheit während der Follow-up-Phase zu.</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<b>Patientenrelevanz</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; HSCT: Stammzelltransplantation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse folgender Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte berücksichtigt:

- Gesamtüberleben (OS),
- EQ-5D-VAS,
- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen),
- EORTC QLQ-C30 (QoL-Skalen),
- Unerwünschte Ereignisse.

Der Endpunkt MRD-Remission nach dem 1. Behandlungszyklus wird in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 8.

*Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MT103-203*

Studienvisite (Zeit) / Endpunkt	Erhebungszeitpunkte							
	Screening	Während der Behandlungsperioden	Ende der Behandlungsperioden (Tag 29)	Ende der 14 tägigen behandlungsfreien Perioden <sup>1)</sup>	30 Tage nach letzter Behandlung	3 bis 24 Monate nach Behandlungsstart (3, 6, 9, 12, 18, 24 Monate) <sup>2)</sup>	Ab 24 Monate halbjährlich, bis 5 Jahre nach Behandlungsstart	
Gesamtüberleben	x	x	x	x	x	x	x <sup>3)</sup>	
MRD-Remission <sup>4)</sup>	x		x	x <sup>5)</sup>	x	x		
EQ-5D-VAS	x		x		x	x		
EORTC QLQ-C30	x		x		x	x		
UE <sup>6)</sup>	x	x	x	x	x	x <sup>7)</sup>	x <sup>7)</sup>	

<sup>1)</sup> Entspricht Tag 1 des jeweils folgenden Behandlungszyklus. Erfolgt nur, wenn die Behandlung fortgeführt wird.

<sup>2)</sup> Bei Patientinnen und Patienten, die eine allogene HSCT erhielten, sollte das Prüfpersonal laut Studienprotokoll die Person oder das aktuell behandelnde Personal lediglich zur Feststellung des Rezidivstatus und des Überlebens kontaktieren.

<sup>3)</sup> Telefonisches Follow-up, kann auch Informationen zum leukämiefreien Überleben beinhalten.

<sup>4)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>5)</sup> Zu Tag 43 des ersten Behandlungszyklus wurde eine weitere Knochenmarkentnahme durchgeführt, falls das zentrale MRD-Ergebnis noch nicht verfügbar oder nicht eindeutig war.

<sup>6)</sup> Wurden ab der Einnahme der 1. Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Infusion mit Blinatumomab kontinuierlich erfasst.

<sup>7)</sup> Ab der 30-Tage-Safety-Follow-up-Visite werden ausschließlich UE dokumentiert, die potentiell im Zusammenhang mit der Behandlung von Blinatumomab stehen ("related" UE).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogen; HSCT: Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: Visuelle Analogskala.

### 2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie MT103-203 um eine einarmige, unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 2.5.4 Statistische Methoden

Die folgenden Angaben basieren hauptsächlich auf der letzten Version des SAP (Version 2.0 vom 6. März 2014).

#### Analysezeitpunkte (Datenschnitte)

Folgende Analysezeitpunkte waren für die Studie geplant:

- Nachdem alle Patientinnen und Patienten für den primären Endpunkt (komplette MRD-Remission nach einem Behandlungszyklus) ausgewertet werden konnten: 21. Februar 2014.
- Nachdem alle Patientinnen und Patienten entweder eine Transplantation erhalten hatten, ein Rezidiv erlitten hatten, verstorben waren oder das 18-Monats-Follow-up abgeschlossen hatten: 5. August 2015.
- 5 Jahre nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde (finale Analyse): geplant für Anfang 2019.

Zudem wurden Daten zu einem nicht a priori spezifizierten Datum ausgewertet (1. Juni 2017). Es handelt sich hierbei um einen Datenschnitt, der – so geht es aus dem "CHMP Rapporteur extension of indication Joint variation assessment report" hervor – durchgeführt wurde, um auf eine Anfrage der EMA (European Medicines Agency) zu reagieren [3].

### Fallzahlplanung

#### Primärer Endpunkt

Die Fallzahlkalkulation für den primären Endpunkt "Anteil an Patienten, die eine komplette MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus erreicht haben" basierte auf dem Standard-1-stufigen-Design nach Fleming unter Verwendung der exakten Binomialverteilung. Folgende Hypothesen für den primären Endpunkt sollten getestet werden:

$$H_0: \pi \leq p_0 \text{ vs. } H_1: \pi \geq p_1$$

Die dafür angenommenen Parameter waren:

- $p_0 = 44 \%$ , entspricht der Rate der kompletten MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus mit Blinatumomab unter der Nullhypothese,
- $p_1 = 61 \%$ , entspricht der Rate der kompletten MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus mit Blinatumomab unter der alternativen Hypothese,
- ein einseitiger Fehler 1. Art von 2,5 %,
- eine Power von 90 %.

Gemäß diesen Parametern wird eine Fallzahl von 100 Patientinnen und Patienten benötigt. Dabei wurde angenommen die Nullhypothese  $H_0: \pi \leq 44\%$  abzulehnen, falls 55 der 100 Patientinnen und Patienten eine komplette MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus mit Blinatumomab erreichen.

Gemäß EMA wäre es wünschenswert mehr als die angestrebte Anzahl an Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen, falls dies im vorgesehenen Studienzeitraum möglich sei. Falls mehr als 100 Patientinnen und Patienten rekrutiert wurden, wurden folgende Adjustierungen bezüglich der Rate der kompletten MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus zugrunde gelegt:

- bei  $N = 110$  wurde die Nullhypothese abgelehnt, falls die Rate an Patientinnen und Patienten mit kompletter MRD-Remission  $55\%$  ( $60/110$ ) betrug;
- bei  $N = 120$  wurde die Nullhypothese abgelehnt, falls die Rate an Patientinnen und Patienten mit kompletter MRD-Remission  $53\%$  ( $64/120$ ) betrug;
- bei  $N = 130$  wurde die Nullhypothese abgelehnt, falls die Rate an Patientinnen und Patienten mit kompletter MRD-Remission  $53\%$  ( $69/130$ ) betrug.

## Analysepopulationen

Tabelle 9: Analysepopulationen in der Studie MT103-203

Population	N	Definition
FAS	116	Alle Patientinnen und Patienten mit $\geq 1$ Dosis der Studienmedikation
Prim EP FAS	113	Alle Patientinnen und Patienten mit einem Immunglobulin TCR PCR MRD Assay mit einer Mindestsensitivität von $10^{-4}$ durch ein zentrales Labor bei Baseline
Prim EP Efficacy Set	103	Alle Patientinnen und Patienten des Prim EP FAS in CR und mit einem MRD-Level von $\geq 10^{-3}$ zu Baseline und einer verfügbaren Probe zu Baseline sowie zum Ende des 1 Zyklus, ausgenommen nicht vorhandene Proben aufgrund therapierelevanter UE oder Krankheitsprogression/Rückfall
Prim EP PPS	98	Alle Patientinnen und Patienten des Prim EP Efficacy Set ohne relevante Protokollverletzungen, die den primären Endpunkt beeinflussen könnten
HSCT Sec EP FAS	74	Alle Patientinnen und Patienten des FAS, die eine HSCT vor Rückfall (hämatologisch oder extramedullär) erhielten, ausgenommen Ph+ Personen
Sec EP PPS	98	Alle Patientinnen und Patienten des FAS in CR zu Behandlungsbeginn ohne relevante Protokollverletzungen, die den Key Sec EP beeinflussen könnten
PRO FAS	104	Alle Patientinnen und Patienten des FAS mit Baseline- und $\geq 1$ Post-Baseline-Angabe in einem der Fragebögen
EQ-5D-FAS <sup>1)</sup>	103	Alle Patientinnen und Patienten des FAS mit Baseline- und $\geq 1$ Post-Baseline-Angabe im EQ-5D
EORTC QLQ-C30 FAS <sup>1)</sup>	102	Alle Patientinnen und Patienten des FAS mit Baseline- und $\geq 1$ Post-Baseline-Angabe im EORTC QLQ-C30

<sup>1)</sup> Analysepopulation wurde post hoc im Dossier definiert.

Abkürzungen: CR: Komplettremission; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Ph: Philadelphia-Chromosom; PPS: Per Protocol Set; Prim EP: Primärer Endpunkt; PRO: Patient Reported Outcome; Sec EP: Sekundärer Endpunkt; HSCT: Stammzelltransplantation; TCR: T-Zellenrezeptor; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

## **Statistische Analysen**

Für kontinuierliche Daten werden die Anzahl an in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten, die Anzahl an fehlenden Werten, Mittelwert und Standardabweichung sowie Median, Minimalwert, Maximalwert, unteres und oberes Quartil berichtet. Für kategoriale Daten werden die Anzahl an in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten sowie die absolute und relative Häufigkeit an Ereignissen berichtet.

### Analyse des primären Endpunkts

Für die Rate der MRD-Remission werden zweiseitige, exakte 95%-KI berechnet. Falls die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI) größer als  $p_0$  (= 44 %) ist, kann  $H_0$  abgelehnt werden und es kann geschlussfolgert werden, dass die Rate der MRD-Remission mehr als 44 % beträgt.

### Analyse der weiteren Endpunkte

#### *Gesamtüberleben*

Es werden Kaplan-Meier-Kurven und Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 3, 6, 12, 18 und 24 sowie das mediane Gesamtüberleben jeweils inklusive 95%-KI berichtet.

#### *Patientenberichtete Endpunkte*

Gemäß SAP sollte die Veränderung von Baseline sowohl für den EORTC QLQ-C30 als auch für die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D unter Anwendung deskriptiver Statistik analysiert werden. In Modul 4 des Dossiers wird zusätzlich die Zeit bis zur Verschlechterung auf den Skalen aufgeführt. Die Auswertung erfolgt auf Basis von Responderanalysen, für welche die in Tabelle 5 und Tabelle 6 diskutierten Responseschwellen herangezogen wurden.

## **Sensitivitätsanalysen**

### Primärer Endpunkt

Für die Rate der MRD-Remission werden supportive Analysen auf Basis der Populationen Prim EP Efficacy Set und Prim EP PPS durchgeführt.

### Weitere Endpunkte

#### *Gesamtüberleben*

Zusätzlich zu der Analyse auf Basis des FAS, wird eine Analyse auf Basis des Sec EP PPS durchgeführt. Zudem werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, für die zum Zeitpunkt des Erhalts einer HSCT oder Post-Blinatumomab-Chemotherapie zensiert wurde.

#### *Patientenberichtete Endpunkte*

Zusätzlich zur Analyse auf Basis des FAS wird eine Analyse auf Basis des HSCT Sec EP FAS durchgeführt. In Modul 4 des Dossiers wurden zusätzlich die Analysepopulationen EQ-5D FAS und EORTC QLQ-C30 FAS für die jeweiligen Endpunkte definiert.

## Subgruppen

In Modul 4 des Dossiers werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

### Primärer Endpunkt

Gemäß SAP wurde der Einfluss folgender Kovariaten auf die MRD-Negativität untersucht:

- Alter (15–34 Jahre, 35–54 Jahre, 55–64 Jahre oder  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Ph-Status (Ph+ oder Ph-)
- t(4;11)-Translokation und/oder MLL-AF4+ ALL (ja, nein oder unbekannt)
- Remissionsstatus (erste CR, zweite CR oder dritte CR)
- MRD-Level zu Baseline ( $\geq 10 \times E-1$  und  $< 10 \times E0$ ,  $\geq 10 \times E-2$  und  $< 10 \times E-1$ ,  $\geq 10 \times E-3$  und  $< 10 \times E-2$ ,  $< 10 \times E-3$ , unterhalb des LLOQ oder unbekannt)
- Anzahl der weißen Blutzellen zum Zeitpunkt der ersten Diagnose ( $\leq 30.000/\text{mm}^3$ ,  $> 30.000/\text{mm}^3$  oder unbekannt)
- Vorherige Behandlungsregime für die ALL (Art der Therapie und, sofern anwendbar, Name des Arzneimittels (ja oder unbekannt))
- Chemoresistenz nach der ersten Woche der Poly-Chemotherapie (ja, nein oder unbekannt)
- Notwendigkeit für eine zweite Induktionsphase (Salvage) für die komplette hämatologische Remission (ja, nein oder unbekannt)
- Haploid oder nahe-triploid ALL

### Weitere Endpunkte

#### *Gesamtüberleben*

Die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die Anzahl an Ereignissen, der Median sowie das Gesamtüberleben nach 18 Monaten werden gemäß den Kovariaten dargestellt, die auch für den primären Endpunkt untersucht werden. Es werden Hazard Ratios inklusive 95%-KI mittels einem proportionalen Cox-Hazards-Modell für die verschiedenen Kategorien der Kovariaten berechnet.

## Umgang mit fehlenden Werten

Für Patientinnen und Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind, werden die vorhandenen Daten analysiert. Grundsätzlich werden fehlende Daten nicht ersetzt.

## Rücklaufquoten

Zur Berechnung der Rücklaufquoten bei den Patient Reported Outcomes (PRO) stellt der pU im Dossier drei unterschiedliche Methoden für die Definition der Bezugsgröße (Nenner) dar:

- FAS (n = 116);
- Personen des FAS, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren;
- Personen des FAS, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen bzw. denen er zur Beantwortung vorgelegt wurde.

In der Nutzenbewertung wird die Rücklaufquote bezogen auf alle Patientinnen und Patienten des FAS, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, herangezogen.

## Versionen des statistischen Analyseplans

Im Studienbericht werden die verschiedenen Versionen des SAP aufgeführt. Version 1.0 des SAP stammt vom 22. September 2010 (vor Einschluss der ersten Patientin / des ersten Patienten). Version 2.0 (6. März 2014, nach Abschluss der Rekrutierung) enthielt folgende, für die Nutzenbewertung relevante Änderungen:

- Aktualisierung der Analysepopulation sowie der Definitionen des primären Endpunkts und des sekundären Hauptendpunkts.
- Aktualisierung der geplanten Analysen und Analysepopulationen.
- Aktualisierung der Protokollverletzungen.
- Ergänzung der Definition eines abgeschlossenen Zyklus.
- Ergänzung der Analyse der MRD-Remission nach den Zyklen 2, 3 und 4 sowie des Effekts der Kovariaten auf die MRD-Remission.
- Definition des hämatologischen Rezidivs.
- Ergänzung folgender Analysen für das Gesamtüberleben: Kaplan-Meier-Kurven für die Monate 3, 6, 12, 18 und 24; Sensitivitätsanalysen.
- Die Zeitperiode für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) wurde von 14 Tagen nach Verabreichung der letzten Infusion auf 30 Tage nach der letzten Infusion verändert.
- Ergänzung eines Abschnitts zu Ereignissen von Interesse, aus dem hervorgeht, dass eine Spezifizierung von Ereignissen von Interesse erfolgen soll; es werden allerdings keine Ereignisse von Interesse genannt.
- Nachdem der Sponsor der Studie sich geändert hat, Anpassung des SAP auf die Standards des neuen pU.

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 211 Personen einem Screening unterzogen. Davon erhielten 116 Patientinnen und Patienten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation und bildeten das FAS. Wie viele der 211 gescreenten Personen tatsächlich in die Studie eingeschlossen wurden und im Sinne einer Intention-to-Treat-Population mit Blinatumomab behandelt werden sollten, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Die Angaben in Modul 4 des Dossiers und die Publikation zur Studie lassen vermuten, dass die Anzahl an eingeschlossenen Personen der Anzahl an Personen der FAS-Population entspricht. Der überwiegende Teil der Studienpopulation beendete die Core Study aufgrund abgeschlossener Behandlung (71,6 %). Darunter fielen auch Patientinnen und Patienten, die nach mindestens einem Behandlungszyklus mit Blinatumomab für eine allogene HSCT in Frage kamen. Weitere Gründe für die Beendigung der Core Study waren UE (17,2 %) und Rezidive (8,6 %). Angaben zur Anzahl an Personen, die die Studienteilnahme abgebrochen haben sowie zur Dauer der Follow-up-Phase nach Abschluss der Core-Study-Phase konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zur Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt 15.08.2015)

<b>Studie MT103-203</b>	<b>Blinatumomab n (%)</b>
FAS <sup>1)</sup> , n (%)	116 (100)
Prim EP FAS, n (%)	113 (97,4)
Prim EP Efficacy Set, n (%)	103 (88,8)
Prim EP PPS, n (%)	98 (84,5)
HSCT Sec EP FAS, n (%)	74 (63,8)
Sec EP PPS, n (%)	98 (84,5)
PRO FAS, n (%)	104 (89,7)
EQ-5D FAS, n (%)	103 (88,8)
EORTC QLQ-C30 FAS, n (%)	102 (87,9)
Beendigung der Core Study, n (%)	116 (100)
Aufgrund von UE	20 (17,2)
Abgeschlossene Behandlung	83 (71,6)
Rezidiv	10 (8,6)
Entscheidung des Prüfpersonals	2 (1,7)
Andere	1 (0,9)
Abbruch der Studienteilnahme, n (%)	k. A.
Studiendauer in Monaten <sup>2)3)</sup>	
Mittelwert (SD)	21,4 (12,4)
Median (min; max)	18,3 (1; 54)
Dauer der Core-Study-Phase in Monaten	
Mittelwert (SD)	3,1 (1,8)
Median (min; max)	2,7 (1,7; 4,0)
Dauer der Follow-up-Phase <sup>2)4)</sup>	k. A.
Jegliche relevante Protokollverletzung <sup>5)</sup> , n (%)	54 (46,6)
Ein- oder Ausschlusskriterien nicht erfüllt	11 (9,5)
Behandlung nicht nach Protokoll	11 (9,5)
Untersuchung nicht durchgeführt	7 (6,0)
Untersuchung nicht nach Protokoll durchgeführt	7 (6,0)
Unerlaubte Medikation	5 (4,3)
Untersuchung außer Plan	1 (0,9)
Andere	31 (26,7)

<sup>1)</sup> Insgesamt wurden 211 Personen in die Studie eingeschlossen bzw. einem Screening unterzogen. Das FAS besteht dagegen aus Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

<sup>2)</sup> Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 15.08.2015. Für den Datenschnitt vom 01.06.2017 wurden keine Angaben identifiziert.

<sup>3)</sup> Zeit von der ersten Dosis Blinatumomab bis zum Studienende oder Zeitpunkt des letzten Kontakts.

<sup>4)</sup> Die Follow-up-Phase bezieht sich auf die Zeit nach Beendigung der Core-Study-Phase.

<sup>5)</sup> Mehrere Protokollverletzungen je Person möglich.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; PPS: Per Protocol Set; Prim EP: Primärer Endpunkt; PRO: Patient Reported Outcome; Sec EP: Sekundärer Endpunkt; SD: Standardabweichung; HSCT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Exposition mit der Studienmedikation

Die Expositionszeit mit der Studienbehandlung ist in Tabelle 11 zusammengefasst. Zu beachten ist, dass unter bestimmten Voraussetzungen (siehe Tabelle 2) eine erneute Behandlung mit bis zu 2 weiteren Zyklen Blinatumomab möglich war. Dies traf jedoch nur für 3 Personen zu. Die Studienmedikation wurde von 28 % der Patientinnen und Patienten abgebrochen. Abgesehen von Abbruch aufgrund von UE, konnten keine Angaben zu den weiteren Gründen identifiziert werden. 72 % der Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung im 1. Zyklus begannen beendeten diesen auch, etwa die Hälfte (48 %) beendeten 2 Zyklen der Studienmedikation; lediglich 21 % beendeten 3 Zyklen und 10 % 4 Zyklen der Studienbehandlung.

Tabelle 11: Exposition mit der Studienmedikation in Studie MT103-203, FAS-Population  
(Datenschnitt 15.08.2015)

Studie MT103-203	Blinatumomab (N = 116)
Expositionszeit in Tagen <sup>1/2)</sup>	
Mittelwert (SD)	53 (32)
Median (min; max)	55 (1; 113)
Abbruch der Studienmedikation, n (%) <sup>3)</sup>	33 (28)
Aufgrund von UE	20 (17)
Anzahl der angefangenen Zyklen, n (%)	
1	116 (100)
2	75 (65)
3	33 (28)
4	20 (17)
Erneute Behandlung, n (%) <sup>4)</sup>	
5	3 (3)
6	1 (1)
Anzahl der beendeten Zyklen, n (%)	
1	84 (72)
2	56 (48)
3	24 (21)
4	12 (10)
Erneute Behandlung, n (%) <sup>4)</sup>	
5	3 (3)
6	0

<sup>1)</sup> Zeit unter Behandlung mit Blinatumomab, therapiefreie Perioden zwischen den Behandlungszyklen nicht berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Die Expositionszeit bezieht sich auf die Core Study, ohne Berücksichtigung der erneuten Behandlungszyklen.

<sup>3)</sup> Gründe für den Behandlungsabbruch konnten, abgesehen vom Abbruch aufgrund von UE, nicht identifiziert werden. In Tabelle 10 sind jedoch Gründe für die Beendigung der Core Study genannt. Die Zahlen stimmen mit der Anzahl der Personen überein, die die Studienmedikation abbrechen.

<sup>4)</sup> Unter bestimmten Voraussetzungen (siehe Tabelle 2) konnten Patientinnen und Patienten bis zu zwei weitere Behandlungszyklen Blinatumomab erhalten.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; SD: Standardabweichung; UE Unerwünschte/s Ereignis/se.

Die Charakteristika der Population der Studie MT103-203 sind in Tabelle 12 dargestellt. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 44,6 Jahre alt; fast alle Personen waren kaukasischer Abstammung. Die Patientinnen und Patienten waren im Durchschnitt 77,0 kg schwer, wobei die Person mit dem geringsten Körpergewicht zu Studienbeginn 47,6 kg wog. Von den insgesamt 116 Personen der FAS-Population waren zum Diagnosezeitpunkt 103 Personen (89 %) CD19-positiv, 111 Personen (96 %) wiesen einen negativen Ph-Status auf, 114 Personen (98 %) befanden sich in erster oder zweiter CR und 106 Personen (91 %) wiesen eine MRD von mindestens 0,1 % auf.

Angaben zur Körperoberfläche als Kriterium für die Dosierung von Blinatumomab in der Studie MT103-203 konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie MT103-203, FAS-Population  
(Datenschnitt 15.08.2015)

Studie MT103-203	Blinatumomab (N = 116)
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	44,6 (16,4) 45,0 (18; 76)
<i>Altersgruppe, n (%)</i> ≥ 18 bis < 35 Jahre ≥ 35 bis < 55 Jahre ≥ 55 bis < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	36 (31,0) 41 (35,3) 24 (20,7) 15 (12,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	68 (58,6) 48 (41,4)
<i>Gewicht, in kg</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	77,0 (16,9) 75,9 (47,6; 137,8)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)<sup>1)</sup></i> kaukasisch asiatisch andere unbekannt	102 (87,9) 1 (0,9) 1 (0,9) 12 (10,3)
<i>CD19-positiv zum Diagnosezeitpunkt, n (%)<sup>2)</sup></i> Ja Nein Unbekannt	103 (88,8) 4 (3,5) 9 (7,8)
<i>Ph-Status, n (%)</i> positiv negativ	5 (4,3) 111 (95,7)
<i>Remissionsstatus, n (%)</i> 1 CR 2 CR 3 CR	75 (64,7) 39 (33,6) 2 (1,7)
<i>MRD-Level zu Baseline, n (%)</i> ≥ 10 <sup>-1</sup> bis < 1 ≥ 10 <sup>-2</sup> bis < 10 <sup>-1</sup> ≥ 10 <sup>-3</sup> bis < 10 <sup>-2</sup> < 10 <sup>-3</sup> Unterhalb des LLOQ Unbekannt	9 (7,8) 45 (38,8) 52 (44,8) 3 (2,6) 5 (4,3) 2 (1,7)
<i>Weiße Blutzellen zur Erstdiagnose, n (%)</i> ≤ 30.000/ml > 30.000/ml Unbekannt	78 (67,2) 18 (15,5) 20 (17,2)
<i>Risikostratifizierung auf Basis lokaler/nationaler Standards, n (%)<sup>3)</sup></i> Standard Niedrig Intermediär Hoch Sehr hoch Unbekannt	61 (52,6) 2 (1,7) 5 (4,3) 36 (31,0) 5 (4,3) 7 (6,0)

<b>Studie MT103-203</b>	<b>Blinatumomab (N = 116)</b>
<i>Chemoresistenz nach der ersten Chemotherapie-Behandlungswoche, n (%)</i>	
Ja	8 (6,9)
Nein	5 (4,3)
Unbekannt	103 (88,8)
<i>Zweite Induktion (Salvage) zum Erreichen einer CR notwendig, n (%)</i>	
Ja	38 (32,8)
Nein	77 (66,4)
Unbekannt	1 (0,9)
<i>Anzahl der vorangegangenen intensiven Blöcke Antileukämiebehandlung, n (%)</i>	
< 3 Blöcke	7 (6,0)
≥ 3 Blöcke bis < 6 Blöcke	56 (48,3)
≥ 6 Monate bis < 10 Blöcke	25 (21,6)
≥ 10 Blöcke	28 (24,1)
<i>Vorherige Anti-Tumor-Radiotherapien, n (%)</i>	
Ja	51 (44,0)
Nein	k. A.
Unbekannt	k. A.
<i>Zeit von der letzten Antileukämiebehandlung bis zur ersten Dosis Blinatumomab, in Monaten</i>	
Mittelwert (SD)	5,0 (8,9)
Median (min; max)	2,0 (0; 55)
<i>Zeit von der letzten Antileukämiebehandlung bis zur ersten Dosis Blinatumomab, n (%)</i>	
< 1 Monat	7 (6,0)
≥ 1 Monat bis < 4 Monate	81 (69,8)
≥ 4 Monate bis < 7 Monate	12 (10,3)
≥ 7 Monate	16 (13,8)
<i>Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis Blinatumomab, in Monaten</i>	
Mittelwert (SD)	20,4 (31,0)
Median (min; max)	8,1 (3; 206)
<i>Personen mit Begleiterkrankungen zu Baseline, n (%)<sup>4)</sup></i>	98 (84,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anämie	17 (14,7)
Thrombozytopenie	9 (7,8)
Leukopenie	8 (6,9)
Endokrine Erkrankungen	
Hypothyreose	9 (7,8)
Erkrankungen des Immunsystems	
Arzneimittelüberempfindlichkeit	11 (9,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Diabetes mellitus Typ 2	8 (6,9)
Diabetes mellitus	7 (6,0)
Psychiatrische Störungen	
Depression	11 (9,5)
Gefäßerkrankungen	
Bluthochdruck	21 (18,1)

<sup>1)</sup> Die Erfassung der Ethnie war in Frankreich nicht erlaubt.

<sup>2)</sup> Angabe aus dem Datenschnitt vom 01.06.2017.

<sup>3)</sup> Die Einteilung wurde nicht weiter spezifiziert und definiert.

<sup>4)</sup> Erkrankungen bei > 5 % der Studienpopulation.

Abkürzungen: CR: Komplettremission; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; LLOQ: Lower Limit of Quantification; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph: Philadelphia-Chromosom; SD: Standardabweichung.

## Begleitmedikation

Angaben zu Begleitmedikationen können Tabelle 13 entnommen werden. Da die Daten jedoch ausschließlich kodiert mittels WHODD (WHO Drug Dictionary, Version Juni 2010) vorliegen, kann kein Rückschluss auf einzelne Arzneimittel erfolgen. Nahezu alle Patientinnen und Patienten erhielten die gemäß Protokoll vorgesehene Zerebrospinalflüssigkeit-Prophylaxe während des Screenings (93 %), an Tag 29 des 2. Behandlungszyklus (98 %) sowie an Tag 29 des 4. Behandlungszyklus (93 %). Für die übrigen Personen lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

*Tabelle 13: Begleitmedikation während der Studienbehandlung bei  $\geq 25$  % der Studienpopulation in Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt 15.08.2015)*

<b>Studie MT103-203</b>	<b>Blinatumomab (N = 116) n (%)</b>
Personen mit mindestens einer Begleitmedikation <sup>1)2)3)</sup>	116 (100,0)
Corticosteroide	115 (99,1)
Antimetaboliten	114 (98,3)
Andere Analgetika und Antipyretika	107 (92,2)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit	84 (72,4)
Direkt wirkende Antivirale Mittel	72 (62,1)
Sulfonamide und Trimethoprim	66 (56,9)
Antithrombotische Mittel	52 (44,8)
Chinolone Antibiotika	44 (37,9)
Betalactam-Antibiotika, Penicilline	39 (33,6)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	35 (30,2)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	34 (29,3)
Opioide	34 (29,3)
Kalium	34 (29,3)

<sup>1)</sup> Kodiert mit dem WHODD (Version Juni 2010).

<sup>2)</sup> Begleitmedikation: Arzneimittel, deren Einnahme an Tag 1 oder später, spätestens jedoch an der Visite zum Ende der Core-Study-Phase beginnt.

<sup>3)</sup> Weiterhin finden sich im Studienbericht auch Angaben zu einer „aktuellen Medikation“, definiert als Arzneimittel, die bereits vor Behandlungsstart eingenommen wurden, jedoch spätestens zum Ende der Core-Study-Phase abgesetzt wurden. Keine dieser „aktuellen Medikationen“ wurde jedoch von  $\geq 25$  % der Studienpopulation eingenommen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; WHODD: WHO Drug Dictionary.

## Folgetherapien

Informationen zu Folgetherapien, die nach Beendigung der Core-Study-Phase begonnen wurden, sind in Tabelle 14 zusammengefasst. 35,3 % der Studienpopulation erhielt mindestens eine Folgetherapie. Da die Daten jedoch ausschließlich kodiert mittels WHODD (Version Juni 2010) vorliegen, kann kein Rückschluss auf einzelne Arzneimittel erfolgen.

*Tabelle 14: Folgetherapien nach Beendigung der Core-Study-Phase bei  $\geq 10$  % der Studienpopulation in Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt 15.08.2015)*

<b>Studie MT103-203</b>	<b>Blinatumomab (N = 116) n (%)</b>
Personen mit mindestens einer Folgetherapie <sup>1)</sup>	41 (35,3)
Antimetaboliten	27 (23,3)
Systemische Kortikosteroide, rein	18 (15,5)
Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	17 (14,7)
Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	15 (12,9)
Andere antineoplastische Mittel	15 (12,9)
Alkylierende Mittel	13 (11,2)

<sup>1)</sup> Kodiert mit dem WHODD (Version Juni 2010)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; WHODD: WHO Drug Dictionary.

Wie Tabelle 15 zeigt, erhielt ein Großteil der Patientinnen und Patienten (77,6 %) eine HSCT im Median 3,1 Monate nach Behandlungsbeginn mit Blinatumomab. Die Mehrheit befand sich dabei in Komplettremission, im Status der MRD-Negativität (63,3 %). Aber auch bei rezidierten Personen wurden Stammzelltransplantationen durchgeführt.

*Tabelle 15: Stammzelltransplantationen nach Beginn der Studienbehandlung in Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt 15.08.2015)*

<b>Studie MT103-203</b>	<b>Blinatumomab (N = 116)</b>
HSCT nach Beginn der Studienbehandlung, n (%)	90 (77,6)
Erkrankungsstatus zum Zeitpunkt der HSCT, n (%) <sup>1)</sup>	
In CR	76 (84,4)
MRD positiv	19 (21,1)
MRD negativ	57 (63,3)
Hämatologisches Rezidiv	14 (15,6)
Zeit von der ersten Dosis Studienbehandlung bis zur HSCT, Monate	
Mittelwert (SD)	3,6 (1,8)
Median (min; max)	3,1 (1,2;11,3)

<sup>1)</sup> Prozentzahlen beziehen sich auf Personen mit HSCT.

Abkürzungen: CR: Komplettremission; FAS: Full Analysis Set; HSCT: Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung; SD: Standardabweichung.

## 2.6.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben werden die Daten des nicht a priori geplanten, von der EMA veranlassten Datenschnitts vom 1. Juni 2017 herangezogen.

Insgesamt sind bis zum Datenschnitt 65 Personen (56,0 %) verstorben. Die mediane Überlebensdauer beträgt 33,7 Monate (95%-KI: [19,7; n. e.]).

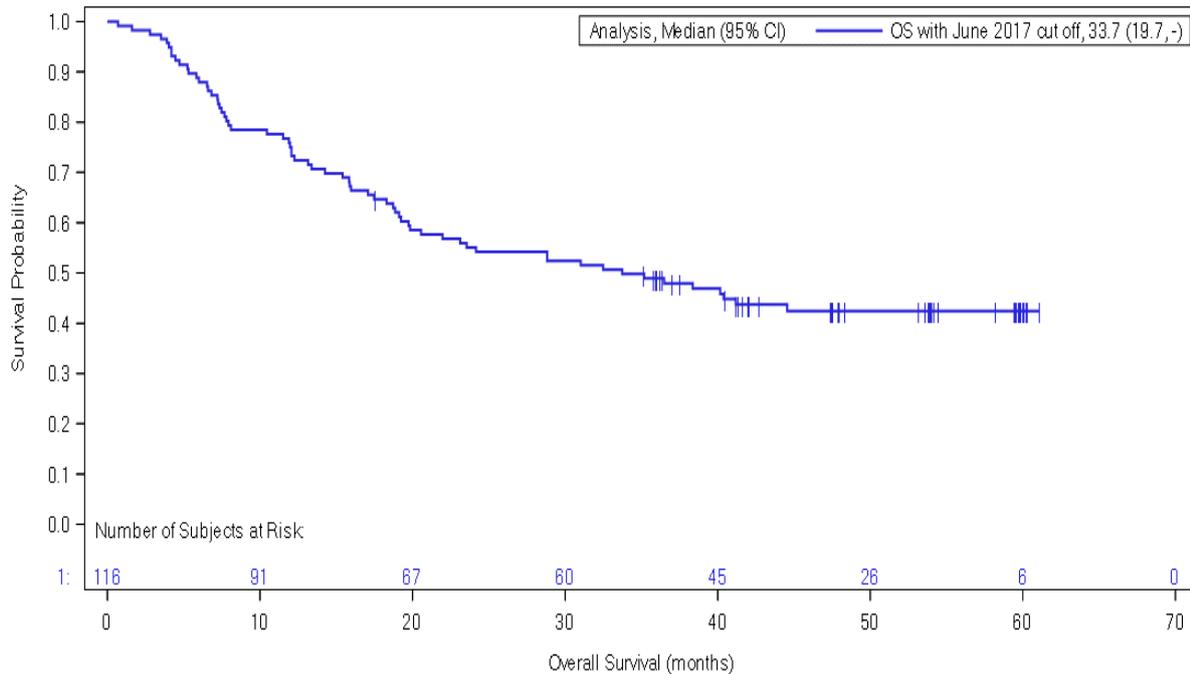
Eine Übersicht darüber, wie viele Patientinnen und Patienten jeweils aus welchen Gründen zensiert wurden, konnte nicht identifiziert werden. Zudem wurden keine Angaben zur Beobachtungszeit für diesen Datenschnitt identifiziert.

*Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie MT103-203; FAS-Population (Datenschnitt: 01.06.2017)*

<b>Studie MT103-203</b>	<b>Blinatumomab (N = 116)</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	
Todesfälle, n (%)	65 (56,0)
Zensierungen <sup>1)</sup> , n (%)	51 (44,0)
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	33,7 [19,7; n. e.]
<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>	
3 Monate	0,97 [0,92; 0,99]
6 Monate	0,88 [0,80; 0,93]
12 Monate	0,75 [0,66; 0,82]
18 Monate	0,65 [0,55; 0,73]
24 Monate	0,55 [0,46; 0,64]

<sup>1)</sup> Alle lebenden Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht.



Censor indicated by vertical bar

**Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie MT103-203; FAS-Population (Datenschnitt: 01.06.2017)**

Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der Population Sec EP PPS (siehe Tabelle 9) zeigt vergleichbare Ergebnisse wie die primäre Analyse. In eine andere Analyse, bei der zum Zeitpunkt des Erhalts einer HSCT oder Post-Blinatumomab-Chemotherapie zensiert wurde, sind nur 5,2 % der FAS-Population als Ereignisse eingegangen, alle anderen Studienteilnehmenden wurden zensiert. Es ist zu vermuten, dass ein Großteil der Zensierungen (insgesamt 94,8 %) zu einem frühen Zeitpunkt der Studie erfolgte, sodass die Ergebnisse der Analyse nicht aussagekräftig sind. Allerdings wurden für die Sensitivitätsanalysen weder Kaplan-Meier-Kurven identifiziert noch Angaben darüber, wie viele Patientinnen und Patienten jeweils aus welchen Gründen zensiert wurden oder Angaben zur Beobachtungszeit.

Zum Datenschnitt vom 1. Juni 2017 wurden keine Subgruppenanalysen identifiziert.

### 2.6.3 Morbidität

#### MRD-Remission

Die Analyse des primären Endpunkts (MRD-Remission nach einem Behandlungszyklus) erfolgte, nachdem alle Patientinnen und Patienten Behandlungszyklus 1 abgeschlossen hatten (Datenschnitt: 21. Februar 2014). Für nahezu alle Patientinnen und Patienten konnte die MRD bestimmt werden. Insgesamt erreichten 88 Patientinnen und Patienten (77,9 %; 95%-KI: [69,1; 85,1]) nach dem ersten Behandlungszyklus eine MRD-Remission. Weitere Informationen können Tabelle 17 entnommen werden. Es ist unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten eine zweite Probenentnahme zur Bestimmung der MRD-Remission durchgeführt wurde.

*Tabelle 17: MRD-Remission nach einem Behandlungszyklus in der Studie MT103-203,  
Population: Prim EP FAS (Datenschnitt: 21.02.2014)*

<b>Studie MT103-203</b>	<b>Blinatumomab (N = 113)<sup>1)</sup></b>
MRD-Bestimmung nach Zyklus 1, n (%)	
evaluierbar	112 (99,1)
nicht evaluierbar <sup>2)</sup>	1 (0,9)
<b>MRD-Remission nach Zyklus 1</b>	
Komplette MRD-Remission, n (%) [95%-KI]	88 (77,9 [69,1; 85,1])
Ohne komplette MRD-Remission, n (%) [95%-KI]	25 (22,1 [14,9; 30,9])
Low-level MRD-Positivität, nicht quantifizierbar	10 (8,8 [4,3; 15,7])
Quantifizierbare MRD-Positivität	14 (12,4 [6,9; 19,9])
Keine Einschätzung der MRD-Remission	1 (0,9 [0,0; 4,8])

<sup>1)</sup> Population des Prim EP FAS umfasst alle Patientinnen und Patienten mit einem Immunglobulin TCR PCR MRD Assay mit einer Mindestsensitivität von  $10^{-4}$  durch ein zentrales Labor bei Baseline.

<sup>2)</sup> Der Grund dafür konnte nicht identifiziert werden.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Prim EP: Primärer Endpunkt; TCR: T-Zellenrezeptor.

Die Sensitivitätsanalysen auf Basis der Populationen Prim EP Efficacy Set und Prim EP PPS (siehe Tabelle 9) zeigen vergleichbare Ergebnisse wie die primäre Analyse.

Für kein Merkmal, für das Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, zeigten sich nicht überlappende Konfidenzintervalle für verschiedene Subgruppen.

### **EQ-5D-VAS**

Analysen in Bezug auf Veränderungen in der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline erfolgten nach jedem abgeschlossenen Behandlungszyklus, zum Ende der Core-Study-Phase sowie an den Erhebungszeitpunkten des Efficacy-Follow-up (jeweils 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Blinatumomab). Ergebnisse zur EQ-5D-VAS werden vom pU ausschließlich in Form von Post-hoc-Analysen des Langzeitdatenschnitts vom 1. Juni 2017 berichtet. Die Rücklaufquote, bezogen auf alle Patientinnen und Patienten des FAS, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, lag jedoch nur zu Baseline (88 %) und am Ende des 1. Behandlungszyklus (77 %) bei über 70 %. Ergebnisse für die weiteren Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht dargestellt.

Die absolute mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Behandlungszyklus 1 beträgt 4,3 Punkte im EQ-5D FAS, welches alle Patientinnen und Patienten des FAS mit Baseline- und  $\geq 1$  Post-Baseline-Angabe im EQ-5D umfasst. Die mediane Veränderung beträgt 2,0 Punkte.

Zu diesem Endpunkt waren a priori keine Subgruppen geplant.

**Tabelle 18: Absolute Veränderung in der EQ-5D-VAS in der Studie MT103-203,  
Population: EQ-5D FAS (Datenschnitt: 01.06.2017)**

Studie MT103-203	Blinatumumab (N = 103)	
	Angabe zum Zeitpunkt <i>n</i> <sup>1)</sup> (%) <sup>2)</sup> Mittelwert (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline <i>n</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)
<b>EQ-5D-VAS</b>		
Baseline	100 (86,21) 68,12 (21,09) 70,00 (5,00; 100,00)	-
Behandlungszyklus 1	90 (78,26) 70,43 (21,88) 72,50 (6,00; 100,00)	87 4,33 (21,17) 2,00 (-72,00; 90,80)

<sup>1)</sup> Alle Personen, die die VAS des EQ-5D beantwortet haben.

<sup>2)</sup> Rücklaufquote bezieht sich auf Patientinnen und Patienten der FAS-Population, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren (zu Baseline: n = 116; nach Behandlungszyklus 1: n = 115).

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

### **EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)**

Analysen in Bezug auf Veränderungen in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30) im Vergleich zu Baseline erfolgten nach jedem abgeschlossenen Behandlungszyklus, zum Ende der Core-Study-Phase sowie an den Erhebungszeitpunkten des Efficacy-Follow-up (jeweils 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Blinatumomab). Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 liegen sowohl für den Datenschnitt vom 5. August 2015 als auch zum Langzeitdatenschnitt vom 1. Juni 2017 vor. Zum Datenschnitt vom 5. August 2015 war das Efficacy-Follow-up bis auf einen Erhebungszeitpunkt (Monat 24) fast komplett abgeschlossen. Zum letzten Erhebungszeitpunkt (Monat 24) füllten nur noch wenige Personen den Fragebogen aus. Während sich die (Baseline-)Daten vom 5. August 2015 auf das FAS beziehen, nutzt der Langzeitdatenschnitt das EORTC QLQ-C30 FAS (alle Personen mit Baseline- und  $\geq 1$  Post-Baseline-Angabe in einer Skala des EORTC QLQ-C30) als Analysepopulation. Da Angaben zu den Mittelwerten jeglicher Erhebungszeitpunkte ausschließlich für den Langzeitdatenschnitt vorliegen, werden im Weiteren diese Daten herangezogen.

Die Rücklaufquote der einzelnen Symptomskalen und Einzelitems, bezogen auf alle Patientinnen und Patienten des FAS, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, lag jedoch nur zu Baseline (87–88 %) und am Ende des 1. Behandlungszyklus (77 %) bei über 70 %. Ergebnisse für die weiteren Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht dargestellt. In Tabelle 19 sind die Mittelwerte zu Baseline und nach Behandlungszyklus 1 sowie die absolute Veränderung von Baseline zu Behandlungszyklus 1 für alle Symptomskalen und Einzelitems dargestellt. Positive Veränderungen entsprechen dabei einer Verschlechterung der jeweiligen Symptome.

Abgesehen von den beiden Symptomskalen zu "Obstipation" und "Diarrhö" zeigte sich in allen Symptomskalen eine Verbesserung der Beschwerden zu Behandlungszyklus 1 verglichen mit dem

Baseline-Wert. Die Veränderungen sind jedoch sehr gering und überschreiten jeweils nicht einen Wert von 2,65 Punkte, wobei der Median für alle Skalen bei 0,0 Punkten liegt.

Zu diesem Endpunkt waren a priori keine Subgruppen geplant.

*Tabelle 19: Absolute Veränderung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie MT103-203, Population: EORTC QLQ-C30 FAS (Datenschnitt: 01.06.2017)*

Studie MT103-203	Blinatumumab (N = 102)	
	Angabe zum Zeitpunkt <i>n</i> <sup>1)</sup> (%) <sup>2)</sup> Mittelwert (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline <i>n</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)
<b>Fatigue</b>		
Baseline	102 (87,93) 32,68 (23,39) 33,33 (0,0; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 31,96 (20,91) 33,33 (0,0; 100,0)	89 -0,50 (23,33) 0,00 (-66,67; 66,67)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>		
Baseline	102 (87,93) 5,72 (15,82) 0,00 (0,0; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 4,12 (9,16) 0,00 (0,0; 33,33)	89 -0,56 (12,92) 0,00 (-66,67; 33,33)
<b>Schmerz</b>		
Baseline	102 (87,93) 15,36 (21,84) 0,00 (0,0; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 14,23 (19,39) 0,00 (0,0; 66,67)	89 -2,25 (23,19) 0,00 (-83,33; 50,00)
<b>Atemnot</b>		
Baseline	102 (87,93) 14,38 (23,22) 0,00 (0,0; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	88 (76,52) 12,12 (20,95) 0,00 (0,0; 100,0)	88 -2,65 (26,37) 0,00 (-100,00; 66,7)
<b>Insomnie</b>		
Baseline	102 (87,93) 21,57 (28,01) 0,00 (0,0; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 21,35 (27,18) 0,00 (0,0; 100,0)	89 -0,75 (28,86) 0,00 (-66,67; 100,0)

Studie MT103-203	Blinatumumab (N = 102)	
	Angabe zum Zeitpunkt <i>n</i> <sup>1)</sup> (%) <sup>2)</sup> Mittelwert (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline <i>n</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)
<b>Appetitlosigkeit</b>		
Baseline	102 (87,93) 14,71 (26,36) 0,00 (0,0; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 11,99 (24,23) 0,00 (0,0; 100,0)	89 -1,87 (28,14) 0,00 (-66,67; 100,0)
<b>Obstipation</b>		
Baseline	101 (87,07) 4,62 (14,93) 0,00 (0,0; 66,67)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 4,49 (16,81) 0,00 (0,0; 100,0)	88 0,38 (11,85) 0,00 (-66,67; 33,33)
<b>Diarrhö</b>		
Baseline	101 (87,07) 7,59 (18,18) 0,00 (0,0; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 9,74 (20,23) 0,00 (0,0; 100,0)	88 1,52 (25,73) 0,00 (-100,0; 100,0)

<sup>1)</sup> Alle Personen, die die jeweilige Skala des EORTC QLQ-C30 zum jeweiligen Zeitpunkt beantwortet haben.

<sup>2)</sup> Rücklaufquote bezieht sich auf Patientinnen und Patienten der FAS-Population, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren (zu Baseline: n = 116; nach Behandlungszyklus 1: n = 115).

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

## 2.6.4 Lebensqualität

### EORTC QLQ-C30 (QoL-Skalen)

Analysen in Bezug auf Veränderungen in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline erfolgten nach jedem abgeschlossenen Behandlungszyklus, zum Ende der Core-Study-Phase sowie an den Erhebungszeitpunkten des Efficacy-Follow-up (jeweils 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach Behandlungsbeginn mit Blinatumomab). Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 liegen sowohl für den Datenschnitt vom 5. August 2015 als auch zum Langzeitdatenschnitt vom 1. Juni 2017 vor. Zum Datenschnitt vom 5. August 2015 war das Efficacy-Follow-up bis auf einen Erhebungszeitpunkt (Monat 24) fast komplett abgeschlossen. Zum letzten Erhebungszeitpunkt (Monat 24) füllten nur noch wenige Personen den Fragebogen aus. Während sich die (Baseline-) Daten vom 5. August 2015 auf das FAS beziehen, nutzt der Langzeitdatenschnitt das EORTC QLQ-C30 FAS (alle Personen mit Baseline- und  $\geq 1$  Post-Baseline-Angabe in einer Skala des EORTC QLQ-C30) als Analysepopulation. Da Angaben zu den Mittelwerten jeglicher Erhebungs-

zeitpunkte ausschließlich für den Langzeitdatenschnitt vorliegen, werden im Weiteren diese Daten herangezogen.

Die Rücklaufquote der einzelnen Funktionsskalen, bezogen auf alle Patientinnen und Patienten des FAS, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, lag jedoch nur zu Baseline (86–88 %) und am Ende des 1. Behandlungszyklus (76–77 %) bei über 70 %. Ergebnisse für die weiteren Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht dargestellt. In Tabelle 20 sind die Mittelwerte zu Baseline und nach Behandlungszyklus 1 sowie die absolute Veränderung von Baseline zu Behandlungszyklus 1 für alle Symptomskalen und Einzelitems dargestellt. Positive Veränderungen entsprechen dabei einer Verbesserung in der jeweiligen Funktionsskala. Davon ausgenommen ist die Skala "Finanzielle Schwierigkeiten", bei der positive Veränderungen eine Verschlechterung implizieren.

In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich sowohl positive als auch negative Veränderungen zu Behandlungszyklus 1 verglichen mit dem Baseline-Wert. Abgesehen von der Steigerung um 10,4 Punkte in der Skala "Soziale Funktion" sind die Veränderungen für alle anderen Subskalen  $\leq 4,2$  Punkte. Weiterhin liegt der Median jeweils bei 0,0 Punkten.

Zu diesem Endpunkt waren a priori keine Subgruppen geplant.

*Tabelle 20: Absolute Veränderung in den QoL-Skalen des EORTC QLQ-C30 in Studie MT103-203; Population: EORTC QLQ-C30 FAS (Datenschnitt: 01.06.2017)*

Studie MT103-203	Blinatumumab (N = 102)	
	Angabe zum Zeitpunkt <i>n</i> <sup>1)</sup> (%) <sup>2)</sup> Mittelwert (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline <i>n</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>		
Baseline	101 (87,07) 67,16 (18,29) 66,67 (25,00; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 69,66 (19,31) 66,67 (0,0; 100,0)	88 2,46 (18,49) 0,00 (-50,00; 58,33)
<b>Körperliche Funktion</b>		
Baseline	102 (87,93) 81,83 (17,56) 86,67 (13,33; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 82,40 (17,95) 86,67 (26,67; 100,0)	89 0,30 (12,49) 0,00 (-33,33; 46,67)
<b>Kognitive Funktion</b>		
Baseline	101 (87,07) 84,82 (19,02) 83,33 (16,67; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 83,15 (20,64) 83,33 (16,67; 100,0)	88 -1,70 (16,19) 0,00 (-50,00; 50,00)

Studie MT103-203	Blinatumumab (N = 102)	
	Angabe zum Zeitpunkt <i>n</i> <sup>1)</sup> (%) <sup>2)</sup> Mittelwert (SD) Median (min; max)	Veränderung zu Baseline <i>n</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)
<b>Emotionale Funktion</b>		
Baseline	101 (87,07) 72,36 (24,49) 75,00 (0,0; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 76,81 (20,85) 83,33 (0,0; 100,0)	88 4,20 (20,45) 0,00 (-66,67; 83,33)
<b>Soziale Funktion</b>		
Baseline	101 (87,07) 59,74 (33,36) 66,67 (0,0; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 68,54 (26,40) 66,67 (0,0; 100,0)	88 10,42 (31,80) 0,00 (-100,0; 100,0)
<b>Rollenfunktion</b>		
Baseline	101 (87,07) 68,15 (30,92) 66,67 (0,0; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	89 (77,39) 63,30 (30,17) 66,67 (0,0; 100,0)	88 -3,98 (30,01) 0,00 (-83,33; 100,0)
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>		
Baseline	100 (86,21) 26,33 (32,24) 0,00 (0,0; 100,0)	-
Behandlungszyklus 1	87 (75,65) 25,67 (30,37) 33,33 (0,0; 100,0)	85 -1,57 (24,07) 0,00 (-66,67; 66,67)

<sup>1)</sup> Alle Personen, die die jeweilige Skala des EORTC QLQ-C30 zum jeweiligen Zeitpunkt ausgefüllt haben.

<sup>2)</sup> Rücklaufquote bezieht sich auf Patientinnen und Patienten der FAS-Population, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren (zu Baseline: n = 116; nach Behandlungszyklus 1: n = 115).

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

## 2.6.5 Sicherheit

Für die Endpunktkategorie Sicherheit werden die im Studienbericht zum Datenschnitt vom 5. August 2015 aufgeführten Daten herangezogen.

UE wurden zwischen Behandlungsbeginn mit Blinatumomab bis 30 Tage nach der letzten Infusion oder End-of-Core-Study-Visite erfasst. In der Core Study betrug die mediane Behandlungsexposition 55 Tage (Spanne: 1–113 Tage). Die Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer konnte je nach Anzahl der verabreichten Behandlungszyklen individuell stark variieren.

Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass Ereignisse der malignen Grunderkrankung, die mit Blinatumomab therapiert wird, sowie Anzeichen, Symptome, Progression oder Rezidiv dieser Grunderkrankung nicht als UE gewertet werden. Eine A-priori-Festlegung, welche Preferred Terms und Systemorganklassen dies betrifft, sind den Unterlagen nicht zu entnehmen. Es wird davon ausgegangen, dass Anzeichen, Symptome oder Progression der ALL nicht als UE abgebildet wurden.

Insgesamt wurde bei 20 Patientinnen und Patienten (17,2 %) die Behandlung mit der Studienmedikation wegen eines UE abgebrochen. Bei 15 dieser Personen (12,9 %) führte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) zum Abbruch der Studienmedikation, bei 11 Personen (9,5 %) ein neurologisches UE, bei 4 (3,4 %) ein UE Grad  $\geq 4$  und bei 2 Personen (1,7 %) ein tödliches UE.

*Tabelle 21: Zusammenfassung der UE in der Studie MT103-203, FAS-Population  
(Datenschnitt: 05.08.2015)*

<b>Patientinnen und Patienten mit mindestens einem ...</b>	<b>Blinatumomab (N = 116) n (%)</b>
UE	116 (100)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	71 (61,2)
SUE	73 (62,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	20 (17,2)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse

Alle Patientinnen und Patienten der FAS-Population erlitten mindestens ein UE. Eine Auflistung über UE, die bei mindestens 10 % der FAS-Population aufgetreten sind, findet sich in Tabelle 22.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten UE in den Bereichen "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort", "Erkrankungen des Nervensystems", sowie "Gastrointestinale Erkrankungen" auf.

Die häufigsten aufgetretenen UE bezogen auf Preferred Terms waren "Fieber", "Kopfschmerzen" sowie "Tremor".

Tabelle 22: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  in der Studie MT103-203, FAS-Population  
(Datenschnitt: 05.08.2015)

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Blinatumomab</b> <b>(N = 116)</b> n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	32 (27,6)
Neutropenie	18 (15,5)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	62 (53,4)
Obstipation	13 (11,2)
Diarrhö	23 (19,8)
Übelkeit	27 (23,3)
Erbrechen	26 (22,4)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	110 (94,8)
Schüttelfrost	30 (25,9)
Fatigue	28 (24,1)
Fieber	103 (88,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	48 (41,4)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	21 (18,8)
<b>Untersuchungen</b>	43 (37,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	29 (25,0)
Hypokalämie	18 (15,5)
<b>Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes</b>	34 (29,3)
Arthralgie	15 (12,9)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	79 (68,1)
Aphasie	15 (12,9)
Kopfschmerzen	44 (37,9)
Tremor	35 (30,2)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	28 (24,1)
Schlaflosigkeit	17 (14,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	25 (21,6)
Husten	15 (12,9)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	28 (24,1)
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	28 (24,1)
Hypotonie	14 (12,1)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades 3 oder höher

71 Patientinnen und Patienten (61,2 %) der FAS-Population erlitten mindestens ein UE des Schweregrades  $\geq 3$ . Eine Auflistung über UE mit Schweregrad  $\geq 3$ , die bei mindestens 5 % der FAS-Population aufgetreten sind, findet sich in Tabelle 23.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten UE des Schweregrades 3 oder höher im Bereich "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" auf. Das am häufigsten aufgetretene UE des Schweregrades 3 oder höher bezogen auf Preferred Terms war "Neutropenie".

*Tabelle 23: UE des Schweregrades 3 oder höher mit Inzidenz  $\geq 5$  % in der Studie MT103-203, FAS-Population (Datenschnitt: 05.08 2015)*

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Blinatumomab</b> <b>(N = 116)</b> <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	28 (24,1)
Leukopenie	7 (6,0)
Neutropenie	18 (15,5)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	15 (12,9)
Fieber	9 (7,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	12 (10,3)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	6 (5,2)
<b>Untersuchungen</b>	21 (18,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (5,2)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	16 (13,8)
Tremor	6 (5,2)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

73 Patientinnen und Patienten (62,9 %) der FAS-Population erlitten mindestens ein SUE. Eine Auflistung über SUE, die bei mindestens 5 % der FAS-Population aufgetreten sind, findet sich in Tabelle 24.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten SUE in den Bereichen "Erkrankungen des Nervensystems" sowie "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" auf. Das am häufigsten aufgetretene SUE bezogen auf Preferred Terms war "Fieber".

*Tabelle 24: SUE mit Inzidenz  $\geq$  5 % in der Studie MT103-203, FAS-Population  
(Datenschnitt: 05.08.2015)*

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Blinatumomab</b> <b>(N = 116)</b> <i>n</i> (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	8 (6,9)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	25 (21,6)
Fieber	17 (14,7)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	15 (12,9)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	11 (9,5)
<b>Untersuchungen</b>	9 (7,8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	26 (22,4)
Enzephalopathie	6 (5,2)
Tremor	8 (6,9)
Aphasie	6 (5,2)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

### **3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen**

#### **3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Blinatumomab**

Blinatumomab (BLINCYTO®) wird gemäß Zulassung als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung von mindestens 0,1 % angewendet [2]. Für Blinatumomab liegt eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden vor.

In die pivotale Zulassungsstudie MT103-203 wurden Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL eingeschlossen. Von den insgesamt 116 Personen der FAS-Population waren zum Diagnosezeitpunkt 103 Personen (89 %) CD19-positiv, 111 Personen (96 %) wiesen einen negativen Ph-Status auf, 114 Personen (98 %) befanden sich in erster oder zweiter Komplettremission und 106 Personen (91 %) wiesen eine MRD von mindestens 0,1 % auf. Somit ist ein Großteil der FAS-Population der Studie vom Anwendungsgebiet umfasst, zum genauen Anteil wurden keine Informationen identifiziert. Gemäß Einschlusskriterien wurden in die pivotale Zulassungsstudie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 eingeschlossen. Somit liegen keine Daten für Personen mit einem höheren ECOG-PS vor, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Die pivotale Zulassungsstudie wurde in Studienzentren in 10 europäischen Ländern (darunter Deutschland) sowie in Russland durchgeführt. Nahezu die Hälfte der FAS-Population wurde in deutschen Studienzentren eingeschlossen (n = 56). Von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen.

Gemäß EPAR (European Public Assessment Report) wurde für Blinatumomab in der vorliegenden Indikation zunächst ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgesprochen. Nach einer erneuten Begutachtung ergab sich gemäß EPAR insgesamt ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis und Blinatumomab wurde für das oben genannte Anwendungsgebiet zugelassen [22]. Zwei Mitglieder des CHMP vertreten diesbezüglich eine abweichende Position [23].

#### **3.2 Design und Methodik der Studie**

Die Studie MT103-203 (BLAST) ist eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei Erwachsenen mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL. Das primäre Zielkriterium der Studie war das Erreichen einer kompletten MRD-Remission nach einem Behandlungszyklus mit Blinatumomab. Allgemein kann die Studie mit der Core Study, einer Wirksamkeitsnachbeobachtung (Efficacy-Follow-up) bis 24 Monate nach Behandlungsstart und einer Überlebensnachbeobachtung (Survival-Follow-up) bis 5 Jahre nach Behandlungsstart in 3 unterschiedliche Phasen unterteilt werden. Die Core Study besteht wiederum aus einer 3-wöchigen Screening-Periode, gefolgt von 1–4 Behandlungszyklen – jeweils bestehend aus einer 4-wöchigen Behandlungsphase mit Blinatumomab und einer 2-wöchigen behandlungsfreien Periode – sowie einer Sicherheitsnachbeobachtung bis 30 Tage nach der letzten Dosis mit Blinatumomab. Es liegen zwei Studienberichte von Datenschnitten zu zwei geplanten Analysezeitpunkten vor. Der erste Datenschnitt erfolgte zum 21. Februar 2014, nachdem alle Patientinnen und Patienten für den primären Endpunkt (komplette MRD-Remission

nach einem Behandlungszyklus) ausgewertet werden konnten. Der zweite Datenschnitt erfolgte zum 5. August 2015, nachdem alle Patientinnen und Patienten entweder eine Transplantation erhalten hatten, ein Rezidiv erlitten hatten, verstorben waren oder das 18-Monats-Follow-up abgeschlossen hatten. Zusätzlich dazu wurden Daten zu einem nicht a priori spezifizierten Datum (1. Juni 2017) auf Anfrage der EMA ausgewertet und präsentiert. Die finale Analyse und damit der Abschluss der Studie sollte im Januar 2019 erfolgen, nach dem abschließenden Survival-Follow-up des letzten Studienteilnehmenden. Der finale Studienbericht inklusive der Ergebnisse wurde zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht vorgelegt.

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns der Studie MT103-203 wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### **Intervention**

Blinatumomab wurde als kontinuierliche intravenöse Infusion mit einer Dosierung von 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag verabreicht. Patientinnen und Patienten in CR sollten grundsätzlich 4 Behandlungszyklen erhalten, unabhängig vom Erreichen eines MRD-Ansprechens. Personen die für eine allogene HSCT in Frage kamen, konnten dieser nach Abschluss von mindestens einem Behandlungszyklus mit Blinatumomab unterzogen werden und erhielten im Anschluss keine weiteren Behandlungszyklen mehr. Die Behandlungszyklen 1, 2, 3 und 4 wurden jeweils von nur 84 (72 %), 56 (48 %), 24 (21 %) und 12 (10 %) Patientinnen und Patienten beendet.

An dieser Stelle ergeben sich einige Diskrepanzen im Vergleich zur Anwendung gemäß Fachinformation. Diese sieht den Einsatz von Blinatumomab bei einem Körpergewicht von mindestens 45 kg mit einer fixen Dosierung von 28 µg/Tag vor. Statt dieser fixierten Dosis war in der Studie MT103-203 eine körperoberflächenabhängige Dosierung von 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag vorgesehen. Aus den Angaben zum Baseline-Charakteristikum Gewicht geht hervor, dass keine Person in der Studie ein Körpergewicht von < 45 kg hatte. Es liegen keine Informationen zu der Körperoberfläche der Behandelten sowie der tatsächlich verabreichten Dosis von Blinatumomab vor, sodass das Ausmaß der Abweichungen von der fachinformationskonformen Dosis von 28 µg/Tag nicht quantifiziert werden kann. Laut EPAR ist der Wechsel zu einer fixen Dosierung in der Fachinformation im Vergleich zur körperoberflächenabhängigen Dosierung in der Zulassungsstudie auf Basis von pharmakokinetischen Analysen zu rechtfertigen [22]. Weiterhin können Patientinnen und Patienten laut Fachinformation einen Zyklus Induktionstherapie, gefolgt von bis zu 3 weiteren Behandlungszyklen Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab erhalten, abhängig von Nutzen und Risiken. In der Studie MT103-203 waren grundsätzlich 4 Behandlungszyklen für Patientinnen und Patienten in hämatologischer Remission, unabhängig vom MRD-Ansprechen, vorgesehen.

Zuletzt konnten Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss von 4 Behandlungszyklen ein MRD-Rezidiv erlitten, bis zu 2 weitere Behandlungszyklen erhalten. Voraussetzungen waren das Erreichen einer kompletten MRD-Remission, ein anschließendes MRD-Rezidiv im Zeitraum von 4 Wochen nach der letzten Blinatumomab-Infusion bis 18 Monate nach Behandlungsbeginn sowie keine allogene HSCT. Weiterhin mussten sie den Einschlusskriterien des Studienprotokolls im Hinblick auf Organfunktion und Gesundheitszustand entsprechen. Diese Form der Re-Therapie ist nicht fachinformationskonform und könnte zu verzerrten Ergebnissen führen, da laut Fachinformation maximal 4 Behandlungszyklen vorgesehen sind. Während der Studie MT103-203 erhielten jedoch lediglich 3 Patientinnen und Patienten einen zusätzlichen 5. Behandlungszyklus, weshalb von einer nur geringen Verzerrung ausgegangen wird.

Die Option einer Dosisreduktion auf 5 µg/m<sup>2</sup>/Tag nach Auftreten bestimmter unerwünschter Ereignisse wurde erst im Laufe der Studie über ein Protokoll-Amendment ermöglicht. Dies erfolgte, nachdem bereits ein signifikanter Anteil der Studienpopulation (n = 55) in die Studie eingeschlossen war. Zur Häufigkeit und Dauer dieser Dosisreduktionen konnten keine Angaben identifiziert werden. Eine Ungleichbehandlung von Patientinnen und Patienten kann aus diesem Grund nicht ausgeschlossen werden

### **Studienpopulation**

Wie viele Personen insgesamt in die Studie eingeschlossen wurden, konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Es wurden lediglich Angaben zur Anzahl der Personen der FAS-Population (n = 116) identifiziert, d. h. denjenigen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß den Angaben in Modul 4 des Dossiers und in der Publikation zur Studie ist allerdings zu vermuten, dass die Anzahl an eingeschlossenen Personen der Anzahl an Personen der FAS-Population entspricht. Insgesamt ist ein Großteil der FAS-Population der Studie vom Anwendungsgebiet umfasst (siehe auch Absatz 3.1). Fast alle Personen der FAS-Population waren kaukasischer Abstammung (88 %). Das mittlere Alter lag bei 44,6 Jahren und es waren etwas mehr Männer (59 %) als Frauen (41 %) eingeschlossen. 94 % aller Patientinnen und Patienten erhielten ≥ 3 Blöcke vorangegangene intensive Antileukämiebehandlung und 44 % eine Anti-Tumor-Radiotherapie. Wie bereits angemerkt, waren aufgrund des Einschlusskriteriums "ECOG-PS 0 oder 1" ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem gemäß ECOG-PS relativ guten Allgemeinzustand in die Studie eingeschlossen.

Es konnten keine Informationen zur Anzahl der Personen identifiziert werden, die die Teilnahme an der Studie abbrachen. Die Studienmedikation wurde von 33 Patientinnen und Patienten (28 %) abgebrochen. Abgesehen vom Abbruch aufgrund von UE bei 20 Personen (17 %), sind an dieser Stelle keine weiteren Gründe angegeben. Aus den Gründen der Beendigung der Core Study geht jedoch hervor, dass 10 Personen (8,6 %) ein Rezidiv erlitten haben, 2 Person (1,7 %) die Core Study aufgrund ärztlicher Entscheidung beendeten und 1 Person (0,9 %) andere Gründe hatte. Insgesamt lagen bei 54 Personen (46,6 %) relevante Protokollverletzungen vor. Am häufigsten wurden Ein- oder Ausschlusskriterien nicht erfüllt oder die Behandlung nicht nach Protokoll durchgeführt (jeweils 11 Personen). „Andere“ Protokollverletzungen traten bei ca. einem Viertel der Studienpopulation (28,7 %) auf.

Mindestens eine Folgetherapie nach Abschluss der Core Study (ausgenommen HSCT) erhielten 41 Personen (35,3 %). Davon umfasst sind 27 Personen (23,3 %), die Antimetabolite erhalten haben, 15 Personen (12,9 %), die zytotoxische Antibiotika bekamen, und 15 Personen (12,9 %), die andere antineoplastische Mittel erhalten haben. Zudem wurde bei einem Großteil der Patientenpopulation nach Beginn der Behandlung mit Blinatumomab eine HSCT (77,6 %) durchgeführt. Sofern Endpunkte nach Erhalt einer HSCT noch erhoben wurden, kann nicht eindeutig differenziert werden, welche Ergebnisse der Studie bzw. welche Veränderungen während des Studienzeitraums auf die Verabreichung der Studienmedikation und welche Veränderungen auf die anschließende Durchführung einer HSCT zurückzuführen sind. Stammzelltransplantationen wurden auch bei 14 rezidierten Personen durchgeführt.

Aus den eingereichten Dokumenten des pU geht nicht eindeutig hervor, welche Endpunkte und Daten von Patientinnen und Patienten nach Erhalt einer HSCT noch erhoben wurden. Laut Protokoll sollte das Prüfpersonal den Patienten / die Patientin oder das aktuell behandelnde medizinische Personal lediglich zur Feststellung des Rezidivstatus und des Überlebens

kontaktieren. Auch anhand der Rücklaufquoten zu den einzelnen Messzeitpunkten ist davon auszugehen, dass die patientenberichteten Fragebögen EQ-5D und EORTC QLQ-C30 nach Erhalt einer HSCT nicht mehr ausgefüllt wurden. Eindeutige Angaben hierfür wurden in den Studienunterlagen und im Dossier allerdings nicht identifiziert. Unerwünschte Ereignisse wurden nach Erhalt einer HSCT nicht mehr erhoben.

### **3.3 Wirksamkeit**

Die Ergebnisse des Endpunkts "Gesamtüberleben", die der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die VAS des EQ-5D werden in der Nutzenbewertung zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzes herangezogen. Die Ergebnisse des primären Endpunkts "MRD-Remission nach einem Behandlungszyklus" sind in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Sie werden in der Nutzenbewertung allerdings nicht zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen, da der Endpunkt als nicht direkt patientenrelevant eingeschätzt wird.

#### **Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt "Gesamtüberleben" werden die vorliegenden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 1. Juni 2017 auf Basis der FAS-Population berücksichtigt. Diese Population umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Wie bereits erläutert, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, wie viele Personen insgesamt in die Studie eingeschlossen wurden. Somit ist ebenfalls unklar, wie viele Personen vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation verstorben sind. Zudem wurde das Gesamtüberleben erst ab Beginn der Therapie mit Blinatumomab und nicht ab Studieneinschluss gemessen.

Zum Datenschnitt waren 65 Patientinnen und Patienten (56,0 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 33,7 Monate (95%-KI: [19,7; n.e.]). Eine Übersicht darüber, wie viele Patienten und Patientinnen aus welchen Gründen zensiert wurden, wurde nicht identifiziert. Insofern ist nicht nachvollziehbar, wie viele Personen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und wie viele aus der Nachbeobachtung ausgeschieden sind (Lost to Follow-up).

Die Ergebnisse sind aufgrund des Studiendesigns als hoch verzerrt anzusehen. Ohne Vorliegen eines validen Vergleichs ist eine Bewertung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer anderen Therapieoption nicht möglich.

#### **EQ-5D-VAS**

Die VAS des EQ-5D wird für die Endpunktkategorie "Morbidity" herangezogen. Es werden die vorliegenden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 1. Juni 2017 auf Basis der EQ-5D FAS berücksichtigt. Diese Population umfasst alle Personen mit Angaben zum EQ-5D zu Baseline und zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Baseline (n = 103).

Die vom pU in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung werden in der Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies ist hauptsächlich durch die unklare Operationalisierung der Analyse (Zeit bis zur ersten Verschlechterung oder Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; unklare Wertung von Personen, für die zu einem Messzeitpunkt kein ausgefüllter Fragebogen vorliegt) in Kombination mit der ab dem zweiten Messzeitpunkt nach Baseline zu geringen Rücklaufquote von weniger als 70 % begründet. Aus diesem Grund werden in der Nutzenbewertung stattdessen die absoluten Veränderungen des Mittelwerts und des Medians für die Erhebung nach Behandlungszyklus 1 im Vergleich zu Baseline berücksichtigt.

Auf Basis der Informationen im Studienprotokoll und auch anhand der Rücklaufquoten zu den einzelnen Messzeitpunkten wird davon ausgegangen, dass die patientenberichteten Fragebögen von den Patientinnen und Patienten nach Erhalt einer HSCT nicht mehr ausgefüllt wurden. Diesbezüglich eindeutige Angaben wurden in den Studienunterlagen und im Dossier allerdings nicht identifiziert.

Für individuelle Veränderungen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung eine Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten als relevant erachtet. Die Rücklaufquote, gemessen an allen Personen des FAS, die zu dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, lag nur bei Baseline und nach dem ersten Behandlungszyklus bei über 70 %. Die mediane Veränderung zwischen Behandlungszyklus 1 und Baseline lag bei 2,0 Punkten. Somit kann auf Basis dieses Ergebnisses lediglich geschlossen werden, dass weniger als die Hälfte der Analysepopulation eine positive Veränderung von mehr als 2,0 Punkten aufwies und dass weniger als die Hälfte der Analysepopulation eine Veränderung von weniger als 2,0 Punkten aufwies. Es ist kein Rückschluss auf den genauen Anteil an Personen möglich, der sich in klinisch relevantem Ausmaß verändert hat. Die Veränderung des Mittelwerts betrug 4,33 Punkte. Auch unter Berücksichtigung der hohen Standardabweichung erlauben die Daten keine aussagekräftigere Interpretation der Relevanz der Ergebnisse. Aufgrund des einarmigen Designs der Studie ist eine Bewertung des Gesundheitszustands gemäß VAS des EQ-5D im Vergleich zu einer anderen Therapieoption nicht möglich. Zudem kann das Wissen um den sicheren Erhalt der Studienmedikation die subjektive Einschätzung der Morbidität durch die Betroffenen beeinflusst haben.

### **EORTC QLQ-C30**

Folgende Skalen bzw. Einzelitems des EORTC QLQ-C30 werden für die Endpunktkategorie "Morbidität" herangezogen: "Fatigue", "Übelkeit und Erbrechen", "Schmerz", "Atemnot", "Insomnie", "Appetitlosigkeit", "Obstipation" sowie "Diarrhö". Es werden die vorliegenden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 1. Juni 2017 auf Basis der EORTC QLQ-C30 FAS berücksichtigt. Diese Population umfasst alle Personen mit Angaben zu einer Skala des EORTC QLQ-C30 zu Baseline und zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Baseline (n = 102).

Gemäß Studienprotokoll wurden die Skalen des EORTC QLQ-C30 auch anhand der FAS-Population ausgewertet. Die Angaben zur Anzahl an Personen der FAS-Population, die zu Baseline die jeweilige Skala des EORTC QLQ-C30 ausgefüllt haben, unterscheiden sich zwischen den Daten des Datenschnitts vom 5. August 2015 (zwischen 110 und 111 Personen je nach Skala) im Vergleich zu denen vom 1. Juni 2017 (zwischen 101 und 102 Personen je nach Skala). Es ist unklar, wodurch diese Inkonsistenz begründet ist.

Die Ausführungen im Rahmen der VAS des EQ-5D zur Nicht-Berücksichtigung der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung sowie zur fehlenden Erhebung patientenberichteter Fragebögen nach Erhalt einer HSCT gelten auch für die Skalen des EORTC QLQ-C30.

Für individuelle Veränderungen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung eine MID von 10 Punkten als relevant erachtet. Die Rücklaufquote, gemessen an allen Personen des FAS, die zu dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, lag nur bei Baseline und nach dem 1. Behandlungszyklus bei über 70 %. Die mediane Veränderung zwischen Behandlungszyklus 1 und Baseline lag für alle Skalen bei 0,0 Punkten. Somit kann auf Basis dieses Ergebnisses lediglich geschlossen werden, dass weniger als die Hälfte der Analysepopulation eine positive Veränderung aufwies und dass ebenso weniger als die Hälfte der Analysepopulation eine negative Veränderung

aufwies. Es ist kein Rückschluss auf den genauen Anteil an Personen möglich, der sich in klinisch relevantem Ausmaß verändert hat. Die Veränderung des Mittelwerts betrug für keine der Skalen mehr als 2,65 Punkte. Insgesamt erlauben die Daten keine aussagekräftigere Interpretation der Relevanz der Ergebnisse. Aufgrund des einarmigen Designs der Studie ist eine Bewertung der Symptome im Vergleich zu einer anderen Therapieoption nicht möglich. Zudem kann das Wissen um den sicheren Erhalt der Studienmedikation die subjektive Einschätzung der Morbidität durch die Betroffenen beeinflusst haben.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit ist aufgrund eines fehlenden Vergleichs nicht möglich. Es kann lediglich geschlussfolgert werden, dass sich der Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS jeweils für weniger als die Hälfte der Analysepopulation um mehr als 2,0 Punkte verbessert bzw. verschlechtert hat. Ebenso weist nach einem Behandlungszyklus im Vergleich zu Baseline für keine der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 mehr als jeweils 50 % der Analysepopulation entweder positive oder negative Veränderungen auf. Es ist somit in beiden Instrumenten kein Rückschluss auf den genauen Anteil an Personen möglich, der sich in klinisch relevantem Ausmaß verändert hat. Inwieweit die Veränderungen auf den Wirkstoff oder auf andere Gründe zurückzuführen sind, lässt sich nicht beurteilen.

## **3.4 Lebensqualität**

Für die Endpunktkategorie "Lebensqualität" werden folgende Skalen bzw. Einzelitems des EORTC QLQ-C30 herangezogen: "Allgemeiner Gesundheitszustand", "Körperliche Funktion", "Kognitive Funktion", "Emotionale Funktion", "Soziale Funktion", "Rollenfunktion" sowie "Finanzielle Schwierigkeiten". Es werden die vorliegenden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 1. Juni 2017 auf Basis des EORTC QLQ-C30 FAS berücksichtigt. Diese Population umfasst alle Personen mit Angaben zu einer Skala des EORTC QLQ-C30 zu Baseline und zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Baseline (n = 102).

Gemäß Studienprotokoll wurden die Skalen des EORTC QLQ-C30 auch anhand der FAS-Population ausgewertet. Die Angaben zur Anzahl an Personen der FAS-Population, die zu Baseline die jeweilige Skala des EORTC QLQ-C30 ausgefüllt haben, unterscheiden sich zwischen den Daten des Datenschnitts vom 5. August 2015 (zwischen 109 und 111 Personen je nach Skala) im Vergleich zu denen vom 1. Juni 2017 (zwischen 100 und 102 Personen je nach Skala). Es ist unklar, wodurch diese Inkonsistenz begründet ist.

Die Ausführungen im Rahmen der VAS des EQ-5D zur Nicht-Berücksichtigung der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung sowie zur fehlenden Erhebung patientenberichteter Fragebögen nach Erhalt einer HSCT gelten auch für die Skalen des EORTC QLQ-C30.

Für individuelle Veränderungen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung eine MID von 10 Punkten als relevant erachtet. Die Rücklaufquote, gemessen an allen Personen des FAS, die zu dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren, lag nur bei Baseline und nach dem 1. Behandlungszyklus bei über 70 %. Die mediane Veränderung zwischen Behandlungszyklus 1 und Baseline lag für alle Skalen bei 0,0 Punkten. Somit kann auf Basis dieses Ergebnisses lediglich geschlossen werden, dass weniger als die Hälfte der Analysepopulation eine positive Veränderung aufwies und dass ebenso weniger als die Hälfte der Analysepopulation eine negative Veränderung aufwies. Es ist kein Rückschluss auf den genauen Anteil an Personen möglich, der sich in klinisch

relevantem Ausmaß verändert hat. Für die der Skala "Soziale Funktion" ist zudem anzumerken, dass die Veränderung des Mittelwerts 10,42 Punkte betrug. Die mediane Veränderung betrug auch für diese Skala 0,0 Punkte. Aus dem deutlichen Unterschied zwischen Median und Mittelwert für diese Skala geht hervor, dass es sich um eine rechtsschiefe Verteilung handelt. Daraus ist zu schließen, dass ein Teil der Analysepopulation hohe positive Veränderungen aufweist. Wie hoch der exakte Anteil ist, lässt sich nicht genau bestimmen. Insgesamt erlauben die Daten keine aussagekräftigere Interpretation der Relevanz der Ergebnisse. Aufgrund des einarmigen Designs der Studie ist eine Bewertung der Lebensqualität im Vergleich zu einer anderen Therapieoption nicht möglich. Zudem kann das Wissen um den sicheren Erhalt der Studienmedikation die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch die Betroffenen beeinflusst haben.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität ist aufgrund eines fehlenden validen Vergleichs nicht möglich. Es kann lediglich geschlussfolgert werden, dass nach einem Behandlungszyklus im Vergleich zu Baseline auf keiner der Skalen mehr als jeweils 50 % der Analysepopulation entweder positive oder negative Veränderungen aufweist. Es ist somit kein Rückschluss auf den genauen Anteil an Personen möglich, der sich in klinisch relevantem Ausmaß verändert hat. Inwieweit die Veränderungen auf den Wirkstoff oder auf andere Gründe zurückzuführen sind, lässt sich nicht beurteilen.

## **3.5 Sicherheit**

Für die Endpunktkategorie "Sicherheit" werden die vorliegenden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 5. August 2015 auf Basis der FAS-Population berücksichtigt.

UE sowie SUE wurden ab Therapiebeginn mit Blinatumomab bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation (Safety-Follow-up) oder bis zur allogene HSCT erhoben. Mit Version 2.0 des SAP wurde definiert, dass UE bis 30 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation als "treatment-emergent" UE gewertet werden. Diese Änderung wurde nach Abschluss der Rekrutierung vorgenommen. Zuvor war im SAP definiert, dass UE, die bis 14 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation auftraten, als "treatment-emergent" gewertet werden. Andererseits ist bereits in Version 1.0 des Studienprotokolls angegeben, dass UE bis 30 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation erhoben werden sollen. Im Studienbericht wurden ausschließlich Ergebnisse zu "treatment-emergent" UE identifiziert. Insofern ist unklar, ob und, falls ja, für wie viele Personen UE nur bis 14 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation berichtet wurden. Während der Follow-up-Phase der Studie wurden lediglich UE erfasst, die mit der Gabe der Studienmedikation im Zusammenhang standen ("related UE"). Es ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien das Prüfpersonal die Einschätzung des Zusammenhangs eines UE mit der Therapie mit Blinatumomab vorgenommen hat und ob dies standardisiert über alle Studienzentren erfolgte.

In der Core Study betrug die mediane Behandlungsexposition 55 Tage (Spanne: 1–113 Tage). Angaben zur Beobachtungszeit für UE wurden nicht identifiziert. Allerdings konnten Behandlungs- und Beobachtungsdauer je nach Anzahl der verabreichten Behandlungszyklen individuell stark variieren. Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass Anzeichen und Symptome sowie die Progression oder ein Rezidiv der Grunderkrankung nicht als UE gewertet und erfasst wurden. Die Intention seitens des pU ist nachvollziehbar, jedoch bleibt die konkrete Umsetzung unklar. Hier

wäre eine A-priori-Auflistung jener Ereignisse (Preferred Term, Systemorganklasse), die als Anzeichen oder Symptom der Grunderkrankung gewertet werden, sowie die Kriterien für das Vorliegen einer Progression und eines Rezidivs wünschenswert.

Es ist unklar, welche Ereignisse nicht als UE dokumentiert wurden und anhand welcher Kriterien diese Bewertung erfolgte. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann deshalb nicht ausgeschlossen werden.

UE von besonderem Interesse wurden weder im Studienprotokoll noch im SAP a priori festgelegt. Es wurde dort lediglich eine allgemeine Beschreibung identifiziert, wie Ereignisse von Interesse („events of interest“) ausgewählt werden sollen. Im Studienbericht präsentiert der pU eine Auswahl von Ereignissen von Interesse („events of interest“). Es ist jedoch nicht eindeutig nachvollziehbar, wie die Auswahl dieser Ereignisse zustande kam. In Modul 4 des Dossiers verweist der pU auf UE von besonderem Interesse, die gemäß der Fachinformation ausgewählt wurden. Die UE von besonderem Interesse aus Modul 4 weichen dabei von den im Studienbericht dargestellten ab. Auch dieses Vorgehen entspricht nicht der prä-spezifizierten Auswahl von UE von besonderem Interesse, weshalb diese Ergebnisse in der Nutzenbewertung nicht dargestellt wurden.

Alle Patientinnen und Patienten der FAS-Population erlitten mindestens ein UE. 71 Personen (61,2 %) erlitten mindestens ein UE des Schweregrads  $\geq 3$  und 73 Personen (62,9 %) erlitten mindestens ein SUE. Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde bei 20 Personen (17,2 %) wegen eines UE abgebrochen. Bei 15 (12,9 %) dieser Personen führte ein SUE zum Abbruch der Studienmedikation, bei 11 Personen (9,5 %) ein neurologisches UE, bei 4 Personen (3,4 %) ein UE Grad  $\geq 4$  und bei 2 Personen (1,7 %) ein tödliches UE.

Bezogen auf die Systemorganklasse traten UE vom Schweregrad  $\geq 3$  am häufigsten im Bereich "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" (24,1 %) und SUE am häufigsten in den Bereichen "Erkrankungen des Nervensystems" (22,4 %) sowie "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" (21,6 %) auf. Das am häufigsten aufgetretene UE vom Schweregrad  $\geq 3$  bezogen auf Preferred Terms war "Neutropenie", das häufigste SUE war "Fieber".

Laut EPAR traten neurologische Ereignisse – dies umfasst UE vom Schweregrad  $\geq 3$ , SUE sowie Studienabbrüche aufgrund von UE – in der Studienpopulation deutlich häufiger auf als in Studien, die Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL eingeschlossen haben [22]. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Blinatumomab laut EPAR für Patientinnen und Patienten der Studienpopulation trotz der Abweichungen bezüglich neurologischer Ereignisse grundsätzlich konsistent zum bereits bekannten Sicherheitsprofil von Blinatumomab bei der Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL [22].

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie ohne Vorliegen eines Vergleichs ist eine Bewertung der Sicherheit im Vergleich zu einer anderen Therapieoption nicht möglich.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Sicherheit ist aufgrund des fehlenden Vergleichs und der kurzen Beobachtungsdauer innerhalb der Core Study nicht möglich.

## **4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 5 Zusammenfassung der Bewertung

Blinatumomab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %. Die Nutzenbewertung von Blinatumomab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie MT103-203. Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei Erwachsenen mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL.

Da es sich bei Studie MT103-203 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MT103-203

Endpunkt	Blinatumomab (N = 116) <sup>1)</sup>
<b>Mortalität<sup>2)</sup></b>	
<i>Gesamtüberleben</i>	
Todesfälle, n (%)	65 (56,0)
Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI]	33,7 [19,7; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer nach 24 Monaten [95%-KI]	0,55 [0,46; 0,64]
<b>Morbidität</b>	
<u>EQ-5D-VAS<sup>2)3)</sup></u>	
<i>Absolute Veränderung Behandlungszyklus 1 zu Baseline<sup>4)</sup></i>	
Mittelwert (SD)	4,33 (21,17)
Median (min; max)	2,00 (-72,00; 90,80)
<u>EORTC QLQ-C30<sup>2)5)</sup></u>	
<i>Absolute Veränderung Behandlungszyklus 1 zu Baseline</i>	
<i>Fatigue<sup>6)</sup></i>	
Mittelwert (SD)	-0,50 (23,33)
Median (min; max)	0,00 (-66,67; 66,67)
<i>Übelkeit und Erbrechen<sup>6)</sup></i>	
Mittelwert (SD)	0,56 (12,92)
Median (min; max)	0,00 (-66,67; 33,33)
<i>Schmerz<sup>6)</sup></i>	
Mittelwert (SD)	-2,25 (23,19)
Median (min; max)	0,00 (-83,33; 50,00)
<i>Atemnot<sup>7)</sup></i>	
Mittelwert (SD)	-2,65 (26,37)
Median (min; max)	0,00 (-100,00; 66,67)
<i>Insomnie<sup>6)</sup></i>	
Mittelwert (SD)	-0,75 (28,86)
Median (min; max)	0,00 (-66,67; 100,0)
<i>Appetitlosigkeit<sup>6)</sup></i>	
Mittelwert (SD)	-1,87 (28,14)
Median (min; max)	0,00 (-66,67; 100,0)
<i>Obstipation<sup>7)</sup></i>	
Mittelwert (SD)	0,38 (11,85)
Median (min; max)	0,00 (-66,67; 33,33)
<i>Diarrhö<sup>7)</sup></i>	
Mittelwert (SD)	1,52 (25,73)
Median (min; max)	0,00 (-100,0; 100,0)

Endpunkt	Blinatumomab (N = 116) <sup>1)</sup>
<b>Lebensqualität<sup>2)</sup></b>	
<b>EORTC QLQ-C30<sup>8)</sup></b>	
<i>Absolute Veränderung Behandlungszyklus 1 zu Baseline</i>	
Allgemeiner Gesundheitszustand <sup>7)</sup>	
Mittelwert (SD)	2,46 (18,49)
Median (min; max)	0,00 (-50,00; 58,33)
Körperliche Funktion <sup>6)</sup>	
Mittelwert (SD)	0,30 (12,49)
Median (min; max)	0,00 (-33,33; 46,67)
Kognitive Funktion <sup>7)</sup>	
Mittelwert (SD)	-1,70 (16,19)
Median (min; max)	0,00 (-50,00; 50,00)
Emotionale Funktion <sup>7)</sup>	
Mittelwert (SD)	4,20 (20,45)
Median (min; max)	0,00 (-66,67; 83,33)
Soziale Funktion <sup>7)</sup>	
Mittelwert (SD)	10,42 (31,80)
Median (min; max)	0,00 (-100,0; 100,0)
Rollenfunktion <sup>7)</sup>	
Mittelwert (SD)	-3,98 (30,01)
Median (min; max)	0,00 (-83,33; 100,0)
Finanzielle Schwierigkeiten <sup>9)</sup>	
Mittelwert (SD)	-1,57 (24,07)
Median (min; max)	0,00 (-66,67; 66,67)
<b>Sicherheit<sup>10)</sup></b>	
UE CTCAE-Grad $\geq 3$ , n (%)	71 (61,2)
SUE, n (%)	73 (62,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	20 (17,2)

<sup>1)</sup> Anzahl an Patientinnen und Patienten der FAS-Population; eine Angabe zur Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Personen wurde nicht identifiziert.

<sup>2)</sup> Datenschnitt: 01.06.2017.

<sup>3)</sup> Skala: 0–100; höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.

<sup>4)</sup> n = 87.

<sup>5)</sup> Skalen: 0–100; für die Skalen "Fatigue", "Übelkeit und Erbrechen", "Schmerz", "Atemnot", "Insomnie", "Appetitlosigkeit", "Obstipation" sowie "Diarrhö" entsprechen höhere Werte einer schwereren Symptomatik.

<sup>6)</sup> n = 89.

<sup>7)</sup> n = 88.

<sup>8)</sup> Skalen: 0–100; für die Skalen "Allgemeinzustand/Lebensqualität", "Körperliche Funktion", "Kognitive Funktion", "Emotionale Funktion", "Soziale Funktion" sowie "Rollenfunktion" entsprechen höhere Werte einem besseren Zustand bzw. einer besseren Funktion. Für die Skala "Finanzielle Schwierigkeiten" entsprechen höhere Werte größeren Schwierigkeiten.

<sup>9)</sup> n = 85.

<sup>10)</sup> Datenschnitt: 05.08.2015.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; n. e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: Visuelle Analogskala.

## Referenzen

1. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-376.
2. **Amgen.** Blincyto 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2019. Berlin. [Zugriff: 15.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. **Amgen.** Blincyto: CHMP Rapporteur extension of indication Joint variation assessment report – 2nd Request for Supplementary Information; EMEA/H/C/003731/II/0011 [unveröffentlicht]. 2017.
4. **Amgen.** A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BITE antibody Blinatumomab in adult subjects with minimal residual disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: study MT103-203; clinical study report [unveröffentlicht]. 24.09.2014.
5. **Amgen.** A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BITE antibody Blinatumomab in adult subjects with minimal residual disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: study MT103-203; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 28.01.2016.
6. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Blinatumomab (BLINCYTO); Modul 1; Zusammenfassung der Aussagen im Dossier [unveröffentlicht]. 21.12.2018.
7. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Blinatumomab (BLINCYTO); Modul 2; Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete [unveröffentlicht]. 21.12.2018.
8. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Blinatumomab (BLINCYTO); Modul 3; Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [unveröffentlicht]. 21.12.2018.
9. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Blinatumomab (BLINCYTO); Modul 4; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 21.12.2018.
10. **Amgen.** Dossier für Blinatumomab (Blincyto): Philadelphia-Chromosom-negative, CD19-positive, MRD-positive B-Vorläufer-ALL; Post-hoc Analysen zur Studie MT 103-203 für Modul 4.3: Patientencharakteristika, Gesamtüberleben, Komplette MRD Remission, Morbidität (Symptome), Lebensqualität und Sicherheitsrelevante Endpunkte [unveröffentlicht]. 2018.
11. **Amgen.** An open-label, multi-center, expanded access protocol of Blinatumomab for the treatment of pediatric and adolescent subjects with relapsed and/or refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Rialto Study): study 20130320; abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 03.12.2015.

12. **Amgen.** An open-label, multicenter phase 2 study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of the bi-specific T-cell engager (BiTE) MT103 in patients with minimal residual disease (MRD) of positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): study MT103-202; clinical study report [unveröffentlicht]. 07.11.2013.
13. **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): study MT103-211; clinical study report [unveröffentlicht]. 11.07.2014.
14. **Amgen.** An open label, multicenter, exploratory phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of the bispecific t-cell engager (BiTE) Blinatumomab in patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL): study MT103-208; clinical study report [unveröffentlicht]. 19.01.2016.
15. **Amgen.** 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): study MT103-206; clinical study report [unveröffentlicht]. 23.10.2013.
16. **Amgen.** A phase 2 single arm, multicenter trial to evaluate the efficacy of the BiTE antibody Blinatumomab in adult subjects with relapsed/refractory philadelphia positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study): study 20120216; clinical study report [unveröffentlicht]. 26.05.2017.
17. **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): study 00103311; clinical study report [unveröffentlicht]. 26.08.2016.
18. **Amgen.** Propensity score analysis of relapse free survival and overall survival among adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: study 20120148; observational research study report [unveröffentlicht]. 30.01.2017.
19. **Amgen.** A retrospective analysis of hematological relapse free survival and overall survival in adult patients with philadelphia-negative B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in complete hematological remission with minimal residual disease: study 20120148; observational research study report [unveröffentlicht]. 30.01.2017.
20. **Amgen.** A single-arm multicenter phase II study preceded by dose evaluation to investigate the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE antibody Blinatumomab (MT103) in pediatric and adolescent patients with relapsed/refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): study 00103205 (MT103-205); clinical study report [unveröffentlicht]. 15.12.2015.
21. **Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, et al.** Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 2010;24(3):521-535.

22. **European Medicines Agency (EMA)**. Blincyto: European public assessment report EMEA/H/C/003731/II/0011 [online]. 18.01.2019. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 07.03.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
23. **European Medicines Agency (EMA)**. Blincyto: European public assessment report; Divergent position of CHMP; BLINCYTO EMEA/H/C/II/11 [online]. 15.11.2018. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 25.04.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/blincyto-epar-divergent-position-chmp\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/blincyto-epar-divergent-position-chmp_en.pdf).
24. **EuroQol Research Foundation**. EQ-5D-3L user guide: Version 6.0 [online]. Rotterdam (NED): EuroQol Research Foundation; 2018. [Zugriff: 16.04.2019]. URL: [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2018/12/EQ-5D-3L-User-Guide\\_version-6.0.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2018/12/EQ-5D-3L-User-Guide_version-6.0.pdf).
25. **Gökbuget N, Baldus C, Brüggemann M, Hauswirth AW, Schanz U**. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; 2018. [Zugriff: 25.04.2019]. 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).
26. **Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al**. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131(14):1522-1531.
27. **Gokbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, 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.
28. **Hoelzer D**. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011(1):243-249.
29. **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.
30. **Imbach P**. Akute lymphatische Leukaemie. In: Imbach P, Kuehne T, Arcedi RJ (Eds). *Kompodium Kinderonkologie*. Heidelberg: Springer; 2014. S. 11-31.
31. **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.
32. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Acute lymphoblastic leukemia: Version 1.2019 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2019. [Zugriff: 25.04.2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf).
33. **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.

34. **Pickard AS, Neary MP, Cella D.** Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.
35. **Prochazka K.** Pschyrembel: Akute lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 01.2017. Berlin: Walter de Gruyter; 2017. [Zugriff: 25.04.2019]. URL: <https://www.pschyrembel.de/>.