

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Blinatumomab

**Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie
bei Erwachsenen, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert**

Datum der Veröffentlichung: 2. Juni 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	17
2.3.1 Mortalität.....	17
2.3.2 Morbidität.....	18
2.3.3 Lebensqualität	19
2.3.4 Sicherheit	20
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	22
2.4 Statistische Methoden.....	23
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	24
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	26
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	26
3.2 Mortalität	31
3.3 Morbidität	32
3.4 Lebensqualität.....	34
3.5 Sicherheit	34
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	44
4.1 Design und Methodik der Studie.....	44
4.2 Mortalität	47
4.3 Morbidität	47
4.4 Lebensqualität.....	48
4.5 Sicherheit	48
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	50
Referenzen	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie E1910	9
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie E1910	13
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention	15
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie E1910	17
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie E1910 – Step 3 und Step 4	22
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der Studie E1910	24
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie E1910	25
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben; Studie E1910 ab Step 3 (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)	26
Tabelle 10:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie E1910, Step 3 Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)	28
Tabelle 11:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie E1910, Step 3 Safety Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)	30
Tabelle 12:	Gesamtüberleben; Studie E1910, Step 3 Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)	31
Tabelle 13:	Rezidivfreies Überleben; Studie E1910, Step 3 Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)	33
Tabelle 14:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie E1910 – Step 3 und Step 4, Step 3 Safety Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023) ...	34
Tabelle 15:	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm, nach Systemorganklasse und Preferred Term, während Step 3; Studie E1910; Step 3 Safety Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)	35
Tabelle 16:	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm, nach Systemorganklasse und Preferred Term, während Step 4; Studie E1910; Step 3 Safety Analysis Set – Erhaltungstherapie (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023) ...	37
Tabelle 17:	UE von Interesse; Studie E1910 – Step 3, Step 3 Safety Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)	38
Tabelle 18:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie E1910 ab Step 3 bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023)	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modifizierte schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie E1910	13
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesamtüberleben“; Studie E1910, Step 3 Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)	32
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“, Studie E1910, Step 3 Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)	33

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCR/ABL	Breakpoint Cluster Region / Abelson-Leukämie-Gen
CAEPR	Comprehensive Adverse Events and Potential Risks List
CD	Cluster of Differentiation
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with Incomplete Hematological Recovery)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
N	Anzahl
Ph-	Philadelphia-Chromosom-negativ
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
ZNS	Zentralnervensystem

Hintergrund

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 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 in Kapitel 5 § 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 27. Mai 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27. Februar 2025 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-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Juni 2025 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 Fragestellung

Blinatumomab (BLINCYTO®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 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 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [2]:

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung bei einem Körpergewicht ≥ 45 kg $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ für Tag 1–8 (1 Zyklus), bei einem Körpergewicht < 45 kg (Körperoberfläche (KOF)-basierte Daten) $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (darf $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ nicht überschreiten). Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall. Patientinnen und Patienten können bis zu 4 Zyklen des Wirkstoffs als Konsolidierungstherapie erhalten.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff				
E1910 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie E1910 entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Blinatumomab herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Blinatumomab [3,4]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [9]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie E1910 [3,4,5,6,7]
- Fachinformation zu Blinatumomab [2]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie E1910. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie E1910

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Die Studie E1910 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer alternierenden Blinatumomab-Monotherapie und Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten BCR/ABL-negativen B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen einer Konsolidierungstherapie. Es erfolgte eine 1:1-Randomisierung stratifiziert nach folgenden Kriterien: • Alter (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre) • MRD-Status nach Intensivierungs-Chemotherapie (positiv; negativ)¹⁾²⁾ • CD20-Status (positiv; negativ) • Rituximab-Anwendung (ja; nein) • Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (geplant; nicht geplant) <u>Studienphasen</u> • Step 0 – Vorregistrierungsphase: Zentrale Immunphänotypisierung. • Step 1 (Behandlungsarm A) – Induktionstherapie: 2 Zyklen Chemotherapie (1 x 28 Tage, 1 x 42 Tage) gemäß UKALL12/ECOG2993-Protokoll. Personen < 55 Jahre erhielten Pegaspargase und optional Rituximab (CD20-positive Personen). • Step 2 (Behandlungsarm B) – Intensivierungstherapie bei Personen mit CR oder CRI: 1 Zyklus Chemotherapie (28 Tage). Intensivierung mit Hochdosis-Methotrexat und Pegaspargase zur ZNS-Prophylaxe. • Step 3 – Konsolidierungsphase: Randomisierung in die Behandlungsarme ○ Nach der FDA-Zulassung von Blinatumomab im März 2018 wurden alle Personen mit B-Zell-Vorläufer-ALL, die nach der Intensivierung noch MRD-positiv waren, dem Interventionsarm (Blinatumomab + Chemotherapie) zugeteilt und nicht mehr randomisiert. Eine durchgehende Randomisierung fand daraufhin nur für MRD-negative Personen statt. ○ Behandlungsarm C: Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie (ohne alloHSZT); 266 Tage Behandlungsdauer mit insgesamt 8 Zyklen (7 x 28 Tage, 1 x 42 Tage). ○ Behandlungsarm D: Chemotherapie (ohne alloHSZT); 103 Tage Behandlungsdauer mit insgesamt 4 Zyklen Chemotherapie (3 x 28 Tage, 1 x 42 Tage). ○ Optionale alloHSZT in beiden Armen möglich. Behandlungsarm C: nach bis zu 2 Zyklen Blinatumomab (können vorab 2 Zyklen Konsolidierungstherapie erhalten); Behandlungsarm D: nach bis zu 3 Zyklen Chemotherapie. • Step 4 (Behandlungsarm E) – Erhaltungstherapie: POMP³⁾ bis 2,5 Jahre ab Beginn der Intensivierungstherapie. In jeder Studienphase (nach Abschluss Step 1) wurde neben CR auch der MRD-Status untersucht. Ein Abbruch der Studie war aufgrund von Entzug der Einverständniserklärung, Tod oder „Lost to Follow-up“ möglich; ansonsten verblieb die Patientin / der Patient in der Studie. Die Nachbeobachtungsphase zu Gesamtüberleben und Rezidiven soll 10 Jahre betragen. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Gemäß EPAR wird der Abschluss der Studie zum 2. Halbjahr 2030 erwartet.

Charakteris- tikum	Beschreibung
Population	Wesentliche Einschlusskriterien <u>Prä-Registrierung</u> Immunphänotypisierung. <u>Step 1 – Eignung zur Induktionstherapie</u> • Alter: ≥ 30 und ≤ 70 Jahre. • B-lineage-ALL als Erstdiagnose, diagnostiziert mittels Immunphänotypisierung (Knochenmark oder Blut). Bei myeloischer Antigen-Expression, Teilnahme möglich, sofern der Immunphänotyp eindeutig lymphatischer Natur ist. • Ausschluss von Personen mit reifzelliger B-Zell-Vorläufer-ALL (Burkitt-ähnliche Leukämien). Knochenmarkbiopsien vor Studieneintritt müssen höchstens ($\leq$) 1 Woche vor der Registrierung abgeschlossen sein. • Nachweis einer Philadelphia-Chromosom-Negativität mittels konventioneller zytogenetischer Methoden (FISH und/oder PCR). Bei negativem Testergebnis mittels konventioneller Methoden war eine zusätzliche Testung mittels FISH oder PCR auf BCR/ABL erforderlich, um okkulte Translokationen auszuschließen. • Knochenmarkbiopsie oder -aspiration spätestens 1 Woche vor der Registrierung in Step 1. Zytogenetische Analyse vorzugsweise in Knochenmark oder zirkulierenden Blutblasten⁴⁾. • Keine gleichzeitige aktive maligne Erkrankung, die therapiert wird. • Laboruntersuchungen sollten innerhalb von ≤ 48 Stunden vor der Registrierung durchgeführt werden. Folgende Laborwerte sollen vorliegen: direktes Serum-bilirubin < 2 mg/dl oder Serum-Gesamtbilirubin ≤ 3 mg/dl und Serum-Kreatinin < 2 mg/dl (nicht zutreffend bei leukämischer Infiltration der Leber). • HLA-Typisierung (A, B, C, DR und DQ) oder schriftliche Erklärung für das Fehlen der HLA-Typisierung. • Teilnahme bei Vorliegen einer HIV-Infektion unter folgenden Bedingungen möglich: ○ Keine durch das erworbene Immun-Schwäche-Syndrom (AIDS) bedingten Komplikationen aus der Anamnese bekannt; Ausnahme: niedrige Anzahl CD4-positive T-Zellen ($< 200/\text{mm}^3$) vor Einleitung der antiretroviralen Kombinationstherapie⁵⁾. ○ Gesund, auf Grundlage der HIV-Erkrankung mit einer nahezu normalen Lebenserwartung, ausgenommen der Leukämie-Erkrankung. ○ HIV-Viruslast im Serum < 200 Kopien/mm^3. ○ Antiretrovirale Kombinationstherapie mit geringer Pharmakokinetik-Interaktion mit der Studientherapie und geringer, überschneidender Toxizität mit der Behandlung gemäß Studienprotokoll. • Keine vorhergehende hämatologische Erkrankung. • Keine Vorgeschichte eines Myokardinfarkts (innerhalb von 3 Monaten), keine unkontrollierte Herzinsuffizienz oder unkontrollierte Herzrhythmusstörungen. • Keine Vorgeschichte oder vorliegende klinisch relevante ZNS-Pathologie wie Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnkrankheit, organisches Hirnsyndrom, Psychose oder andere signifikante ZNS-Anomalien. • Keine aktive, nicht kontrollierbare Infektion. • Normale kardiale Ejektionsfraktion. • Negativer Schwangerschaftstest (Blut oder Urin) innerhalb von 2 Wochen vor der Registrierung bei allen Frauen im gebärfähigen Alter. • ECOG-Status 0–3.

Charakteristikum	Beschreibung
	<u>Step 2 – Vor Intensivierungstherapie</u> • ECOG-Status 0–2 • Erreichen einer CR⁶⁾ oder CRi⁷⁾. • Teilnehmende mit CR⁶⁾ oder CRi⁷⁾ im peripheren Blut, müssen diese weiterhin im peripheren Blut nachweisen. • Negativer ZNS-Befund bezüglich einer Leukämie (Cerebrospinalflüssigkeit). • Jegliche schwerwiegenden Infektionen, die in Zusammenhang mit der Induktionstherapie stehen, müssen abgeklungen sein. • Jegliche signifikanten medizinischen Komplikationen, die in Zusammenhang mit der Behandlung stehen, müssen abgeklungen sein. • Laboruntersuchungen sollten innerhalb von ≤ 48 Stunden vor der Registrierung durchgeführt werden. Folgende Laborwerte sollen vorliegen: Serum-Kreatinin ≤ 2,0 mg/dl, direktes Serumbilirubin < 2 mg/dl oder Serum-Gesamtbilirubin ≤ 3 mg/dl, und AST + ALT < 3 x ULN. <u>Step 3 – Randomisierung</u> • ECOG-Status 0–2. • Nachweis einer Remission im peripheren Blut. • Teilnehmende, die CR⁶⁾ oder CRi⁷⁾ im peripheren Blut erreicht haben, müssen diese mittels Aspiration des Knochenmarks und Biopsie bestätigen. • Jegliche schwerwiegenden Infektionen, die in Zusammenhang mit der Behandlung stehen, müssen abgeheilt sein. • Jegliche signifikanten medizinischen Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Behandlung stehen, müssen abgeklungen sein. • Die Werte müssen mind. 48 Stunden vor Randomisierung erhoben sein. Direkt- oder Gesamtbilirubin < 1,5-fach ULN (sofern nicht im Zusammenhang mit Gilbert- oder Meulengracht-Erkrankung stehend) und Serum-Kreatinin < 1,5-fach ULN. • Die Knochenmarkaspirate müssen an das „ECOG-ACRIN Leukemia Translational Research Laboratory“ zur zentralisierten MRD-Bestimmung versandt werden. <u>Kriterien für eine alloHSZT</u> • Verfügbarkeit einer/eines geeigneten Spenderin/Spenders, wobei keine Einschränkungen zur Eignung definiert sind. • Erfüllen der Eignungskriterien für Step-3-Randomisierung. <u>Step 4 – Erhaltungstherapie</u> • ECOG-Status 0–3. • Anhaltende Remission nachgewiesen im peripheren Blut sowie bestätigte CR⁶⁾ oder CRi⁷⁾ mittels Aspiration des Knochenmarks und Biopsie. • Jegliche schwerwiegenden Infektionen, die in Zusammenhang mit der Behandlung stehen, müssen abgeheilt sein. • Jegliche signifikanten medizinischen Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Behandlung stehen, müssen abgeklungen sein.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: k. A. Einschluss in Step 1: N = 488 Randomisiert/Registriert (Step 3): N = 286 Intervention: N = 152 Kontrolle: N = 134

Charakteris- tikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren 77 Studienzentren in den USA, Kanada und Israel. Datenschnitte 1. Interimsdatenschnitt: k. A. 2. Interimsdatenschnitt: k. A. 3. Interimsdatenschnitt: Juli 2022 4. Interimsdatenschnitt / primäre Analyse: 23.06.2023 Studienzeitraum • Erste Person registriert (Step 1): 19.05.2014 • Erste Person eingeschlossen (Step 3): 07.06.2014 • Letzte Person eingeschlossen (Step 3): 18.10.2019 <u>Interimsdatenschnitt: 23.06.2023</u> • Letzte Person, Ende der Studienbehandlung: 19.07.2022 • Letzte Person, letzte Studienvsiste zum Datenschnitt: 16.05.2023
Endpunkte gemäß Studien- protokoll	Primärer Endpunkt Gesamtüberleben bei Personen, die nach Induktionstherapie (Step 1) und Intensivierungstherapie (Step 2) MRD-negativ waren. Sekundäre Endpunkte • Rezidivfreies Überleben bei Personen, die nach Induktionstherapie (Step 1) und Intensivierungstherapie (Step 2) MRD-negativ waren. • Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben bei ○ Personen, die eine alloHSZT erhalten haben. ○ MRD-positiven Personen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Step 3), die nach 2 Zyklen Blinatumomab MRD-negativ wurden vs. MRD-negative Personen zum Zeitpunkt der Randomisierung und die nach 2 Zyklen Blinatumomab oder Konsolidierungstherapie MRD-negativ blieben. • Toxizität (UE) • Toxizität nach modifiziertem Regime der Chemotherapie in dieser Subpopulation. • „Outcome“ bei Personen mit alloHSZT nach Behandlung mit oder ohne Blinatumomab ○ Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben bei BCR/ABL-ähnlichem Phänotyp vs. ohne BCR/ABL-ähnlichem Phänotyp. ○ Labor-Endpunkte: MRD-Kinetik bei Personen mit BCR/ABL-ähnlicher B-lineage-ALL.

¹⁾ Im März 2018 sprach die FDA die Zulassung für Blinatumomab für Personen aus, die nach der Intensivierungstherapie nach wie vor MRD-positiv waren. Ab Amendment 14 wurden 18 MRD-positive Personen nicht mehr randomisiert, sondern direkt in die Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab + Chemotherapie rekrutiert.

²⁾ MRD-negativ definiert als $< 1 \times 10^{-4}$ (0,01 %).

³⁾ Step 4 (Erhaltungstherapie): POMP (= 6-Mercaptopurin, Vincristin, Methotrexat und Prednison).

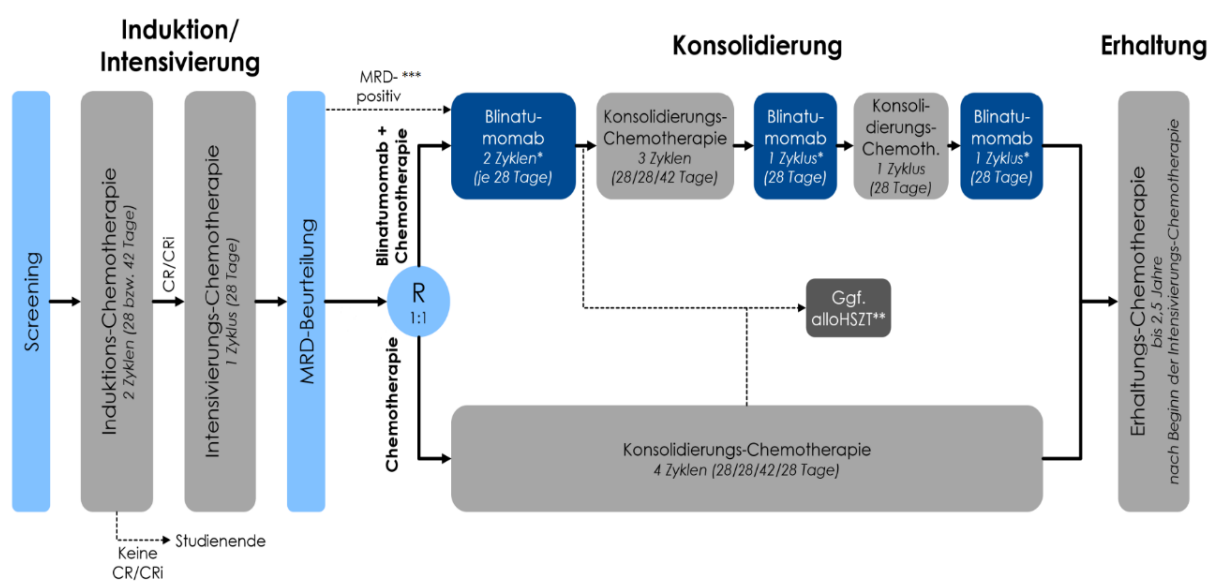
⁴⁾ Falls keine ausreichende Zahl vorhanden ist, wurde eine FISH-Testung auf häufige genetische Anomalien bei B-Zell-Vorläufer-ALL durchgeführt. FISH-Testung auf häufige ALL-Anomalien der B-Linie, einschließlich t(9; 22) (BCR/ABL1), t(12; 21) (ETV6/RUNX1), t(1; 19) (PBX1/TCF3), +4,+10,+17 (Cen4/Cen10/Cen17), t(11q23; var) (MLL), del(9p) (CDKN2A/Cen9) und t(14; var) (IGH) wird empfohlen.

⁵⁾ Eine niedrige Anzahl CD4-positiver T-Zellen während der Studie sollte nicht als Ausschlussgrund dienen, da diese Folge der Leukämie sein kann.

⁶⁾ Definition CR: Im peripheren Blut definiert als Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1.000/mm^3$) und Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/mm^3$) und reduzierte Hämoglobinkonzentration oder Hämatokrit ohne Einfluss auf Remissionsstatus und keine Anwesenheit von Leukämieblasten im peripheren Blut; sowie im Knochenmarkaspirat und Biopsie: Adäquate Zellularität des Knochenmarks mit dreistufiger Hämatopoese; sowie keine Beteiligung des ZNS oder der Weichteile.

⁷⁾ Definition CRI: Es gelten die gleichen Kriterien wie für CR, mit der Ausnahme, dass eine unvollständige Regeneration der Blutplättchen (Thrombozyten > 75 und $< 100 \times 10^9/l$ ($75.000 < 100.000 \text{ mm}^3$) unabhängig von Thrombozyteninfusionen) oder unvollständige Regeneration der Neutrophilenzahl ($> 0,75$ aber $< 1 \times 10^9/l$ (> 750 aber $< 1.000/\text{mm}^3$) möglich ist.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCR/ABL: Breakpoint Cluster Region / Abelson-Leukämie-Gen; CD: Cluster of Differentiation; CR: Komplette Remission; CRI: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG-ACRIN: ECOG – American College of Radiology Imaging Network; EPAR: European Public Assessment Report; FDA: U.S. Food and Drug Administration; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HLA: Humanes Leukozytenantigen; k. A.: keine Angabe; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; ZNS: Zentralnervensystem.



MRD: messbare Resterkrankung; MRD-Negativität definiert als $< 0,01 \%$ (Bestimmung mittels 6-Farben Durchflusszytometrie im Zentrallabor der ECOG-ACRIN-Studiengruppe).

*28 µg/Tag an Tag 1-28 als Dauerinfusion q.d.w.

**empfohlener Zeitpunkt der alloHSZT.

• Blinatumomab-Arm: nach den ersten beiden Blinatumomab-Zyklen (falls es zu einer Verzögerung der alloHSZT kommt, können zudem auch bis zu 2 Zyklen einer Konsolidierungstherapie durchgeführt werden)

• Chemotherapie-Kontrollarm: es können bis zu 3 Zyklen einer Konsolidierungstherapie durchgeführt werden, falls es zu einer Verzögerung der alloHSZT kommt

***Ab Step 3 wurden die Teilnehmenden, u.a. stratifiziert nach MRD-Status (positiv, negativ), in die Behandlungsarme randomisiert. Nach FDA-Zulassung im März 2018 von Blinatumomab bei MRD-positiven Patientinnen und Patienten, wurden mit dem Protokoll-Addendum vom 23. Mai 2018 ab diesem Zeitpunkt 18 MRD-positive Teilnehmende sofort in den Interventionsarm eingeschlossen. Eine Randomisierung war daraufhin nur bei MRD-negativen Teilnehmenden vorgesehen.

Abbildung 1: Modifizierte schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie E1910 [4]

Protokolländerungen

Es wurden 18 Änderungen des Originalprotokolls vom 15.08.2013 vorgenommen. Es werden nur die relevanten Protokolländerung ab Einschluss der Teilnehmenden in die Studie (Step 1) (19.05.2014) dargestellt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie E1910

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 3 (24.11.2014)	- Gesamtbilirubin im Serum als optional geforderter Laborwert bei Einschlusskriterium für Induktionstherapie hinzugefügt. - Anpassung der Informationen zur Knochenmarkszellularität um eine bessere Übereinstimmung mit den CALGB10403- und NCCN-Richtlinien zu erzielen.

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 6 (27.04.2016)	• Rezidivfreies Überleben als sekundärer Endpunkt ergänzt. • Bestimmung von Bilirubin (direkt oder Gesamtbilirubin möglich) und den Liquor-Untersuchungen aktualisiert. • Änderung des Zeitpunkts der Intensivierungsphase, beginnt zu „Woche 11“, um die Konsistenz des Protokolls zu gewährleisten. Anmerkung: Erweiterung der Anforderungen für Teilnehmende vor der Randomisierung (Step 3).
Amendment 7 (18.11.2016)	• Canadian Cancer Trials Group zu den Studienzentren hinzugefügt. • Ergänzung des Behandlungsplans um Methotrexat i. t. gemäß Standardbehandlung und zur Erhaltungstherapie in Step 4.
Amendment 9 (13.03.2017)	• Ergänzung des Behandlungsplans mit Rituximab. • „Rituximab-Anwendung“ und „CD20-Status“ als Stratifizierungsfaktoren ergänzt.
Amendment 12 (27.10.2017)	• Während der Konsolidierungsphase wurde im Interventionsarm Zyklus 1, 2, 3 und 5 und im Kontrollarm Zyklus 1–4 die Möglichkeit der Methotrexat-Verabreichung um ± 1 Tag ergänzt. • Verabreichung von Hydroxyurea und Kortikosteroide vor Beginn der Studienmedikation ergänzt.
Amendment 13	Keine Information verfügbar.
Amendment 14 (23.05.2018)	• Personen, die nach der Intensivierungsbehandlung (Step 2) MRD-positiv sind, werden zu Step 3 (Konsolidierungstherapie) dem Interventionsarm (Blinatumomab / Chemotherapie) zugeteilt, ohne vorherige Randomisierung. Personen, die MRD-negativ sind, werden in Step 3 in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. • „MRD-Status“ als Stratifizierungsfaktor entfernt. • Studienziele und Endpunkte auf Grundlage der Änderungen aktualisiert: ○ Neue primäre Zielkriterien ergänzt: Gesamtüberleben bei Personen, die nach Induktions- und Intensivierungstherapie MRD-negativ sind (aufgrund der beschleunigten Zulassung von Blinatumomab bei MRD-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im März 2018 durch die FDA wurden MRD-positive Personen ab diesem Zeitpunkt nicht mehr randomisiert). ○ Streichung des primären Endpunkts „Vergleich der Überlegenheit von Blinatumomab bei MRD-positiven Patientinnen und Patienten“. ○ Änderung der sekundären Studienziele: Auswertung bei MRD-negativen anstatt bei MRD-positiven Personen. ○ Vergleich des Gesamtüberlebens und rezidivfreien Überlebens bei Personen mit oder ohne BCR/ABL-ähnlichen Phänotypen. ○ Aktualisierung des SAP gemäß den oben beschriebenen Änderungen. • Anpassung der Kriterien zum Berichten von Ereignissen gemäß CTCAE-Version 5.0.
Amendment 18 (30.01.2023)	Temporäre Unterbrechung der Behandlung: Bis zu 28 Tage (vorher 14 Tage) möglich, sofern diese nicht mit einem UE zusammenhängt (einschl., aber nicht beschränkt auf logistische Probleme beim Zugang zur Versorgung). Der Grund für die Verzögerung muss dokumentiert werden.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; BCR/ABL: Breakpoint Cluster Region / Abelson-Leukämie-Gen; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; CD: Cluster of Differentiation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDA: U.S. Food and Drug Administration; i. t.: Intrathekal; MRD: Minimale Resterkrankung; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention

Intervention	Kontrolle
Step 3: Blinatumomab + Chemotherapie (Arm C) <u>Ohne alloHSZT</u> Insgesamt 4 Zyklen Blinatumomab und 4 Zyklen Chemotherapie in folgender Abfolge: • 2 Zyklen Blinatumomab • 3 Zyklen Chemotherapie (entspricht Zyklus 1–3 im Kontrollarm) • 1 Zyklus Blinatumomab • 1 Zyklus Chemotherapie (entspricht Zyklus 4 im Kontrollarm) • 1 Zyklus Blinatumomab <u>Mit alloHSZT</u> Bei Verfügbarkeit einer/eines geeigneten Spenderin/Spenders kann nach den ersten 2 Blinatumomab-Zyklen (bis nach 2. Chemotherapie-Zyklus) eine alloHSZT durchgeführt werden. <u>Prämedikation</u> Dexamethason i.v. 1 Stunde vor jedem Blinatumomab-Zyklus. <u>Dosierungsschemata</u> Blinatumomab (4 Zyklen à 42 Tage) • Jeweils 28 µg/Tag als Dauerinfusion an den Tagen 1–28, gefolgt von einer 2-wöchigen Erholungsphase. • Ein stationärer Aufenthalt wird im 1. Zyklus für die ersten 3 Tage und ab dem 2. Zyklus für die ersten 2 Tage der Behandlung empfohlen. Die Dauer der Hospitalisierung liegt im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals. • Chemotherapie: wie im Kontrollarm. <u>Dosisunterbrechungen</u> • Bei einer Unterbrechung von mehr als 28 Tagen sollte die Behandlung abgebrochen werden. • Bei logistischen Schwierigkeiten war eine Verzögerung um bis zu 5 Tage möglich. • Bei Dosisunterbrechung aufgrund eines UE: ○ Unterbrechung ≤ 7 Tage: Behandlungszyklus mit Blinatumomab soll wieder aufgenommen werden. ○ Unterbrechung 8–28 Tage und absolvierte Zykluslänge ≤ 14 Tage: erneuter Beginn des 28-tägigen Behandlungszyklus. ○ Unterbrechung 8–28 Tage und absolvierte Zykluslänge > 14 Tage: Behandlungszyklus wird abgebrochen. ○ Unterbrechung > 28 Tage: Abbruch der Studienmedikation. <u>Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation</u> • Vorgaben des Studienprotokolls wirken sich nachteilig auf die Gesundheit einer Person aus.	Step 3: Chemotherapie (Arm D) <u>Ohne alloHSZT</u> 4 Zyklen Chemotherapie, wie im Interventionsarm. <u>Mit alloHSZT</u> Bei Verfügbarkeit einer/eines geeigneten Spenderin/Spenders kann bis nach dem 3. Chemotherapie-Zyklus eine alloHSZT durchgeführt werden. <u>Prämedikation</u> CD20-positive Personen mit positivem Hepatitis-B-Nachweis und geplanter Einnahme von Rituximab sollten eine Leitlinien-konforme Prophylaxe mit Lamivudin, Entecavir oder Tenofovir erhalten. <u>Dosierungsschemata</u> • Chemotherapie-Zyklus 1 (28 Tage) ○ Cytarabin 75 mg/m² i.v. oder s.c. an den Tagen 1–5 ○ Etoposid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1–5 ○ Methotrexat 12,5 mg i.t. an Tag 1 (± 1 Tag) ○ Pegaspargase 2.000 IU/m² (1.000 IU/m² bei Personen ≥ 55 Jahre) i.m. oder i.v. an Tag 5 ○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 5 bei CD20-positiven Personen (optional) ○ Prämedikation mit Acetaminophen 650 mg p.o., Diphenhydramin 25–50 mg p.o. oder i.v. und Hydrokortison 100 mg i.v. • Chemotherapie-Zyklus 2 (28 Tage) ○ Cytarabin 75 mg/m² i.v. oder s.c. an den Tagen 1–5 ○ Etoposid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1–5 ○ Methotrexat 12,5 mg i.t. an Tag 1 (± 1 Tag) und optional Hydrocortison 50 mg i.t. zur Verringerung des Risikos einer Arachnoiditis. ○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 5 bei CD20-positiven Personen (optional) • Chemotherapie-Zyklus 3 (42 Tage) ○ Daunorubicin 25 mg/m² als Bolusinjektion i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 ○ Vincristin 1,4 mg/m² (höchstens 2 mg) i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 ○ Dexamethason 10 mg/m² (höchstens 20 mg) p.o. an den Tagen 1–7 und 15–21 (nur Tage 1–7 bei Personen ≥ 55 Jahre) ○ Methotrexat 12,5 mg i.t. an Tag 2 (± 1 Tag) und optional Hydrocortison 50 mg i.t. zur Verringerung des Risikos einer Arachnoiditis ○ Cyclophosphamid 650 mg/m² i.v. an Tag 29 ○ Cytarabin 75 mg/m² i.v. oder s.c. an den Tagen 30–33 und 37–40 ○ 6-Mercaptopurin 60 mg/m² p.o. an den Tagen 29–42

Intervention	Kontrolle
• Krankheitsprogression/Rezidiv während der aktiven Behandlung¹⁾. • UE. • Tod. • Entzug der Einverständniserklärung. • Nicht im Protokoll beschriebene Therapien. • Unterbrechung der Behandlung aufgrund Therapie einer anderen Erkrankung. • Andere.	○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 8 bei CD20-positiven Personen (optional) • Chemotherapie-Zyklus 4 (28 Tage) ○ Cytarabin 75 mg/m² i.v. oder s.c. an den Tagen 1–5 ○ Etoposid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1–5 ○ Methotrexat 12,5 mg i.t. an Tag 1 (± 1 Tag) ○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 5 bei CD20-positiven Personen (optional)
Step 4 – Erhaltungstherapie (Arm E) • Dauer: 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierungstherapie (Arm B). • Erhalt 4–6 Wochen nach Beginn des jeweils ersten Zyklus der Konsolidierungstherapie oder nach hämatologischer Erholung (ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 75 \times 10^9/l$), je nachdem, welches dieser Ereignisse später auftrat. • Personen mit Nachweis einer ZNS-Leukämie zum Zeitpunkt der Diagnose und die nachhaltig eine CR erreichten, sollen eine Gesamtdosis von 1.800 cGy während des ersten Zyklus der Erhaltungstherapie an kranialer Bestrahlung in 10 täglichen Fraktionen zu je 180 cGy erhalten. • POMP-Regime ○ 6-Mercaptopurin: 75mg/m² p.o. oder i.v. einmal pro Woche ○ Vincristin: 1,4 mg/m² (≤ 2 mg) i.v. an Tag 1 (alle 3 Monate mit Prednison) ○ Methotrexat: 20 mg/m² p.o. oder i.v. einmal pro Woche ○ Prednison: 60 mg/m² p.o. an den Tagen 1–5, alle 3 Monate ○ Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 1 (± 3 Tage), alle 3 Monate ○ optional Hydrokortison i.t.	
Optionale alloHSZT • Im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals und bei Verfügbarkeit einer/eines geeigneten Spenderin/Spenders. • Konditionierungsregime: myeloablativ, verringerte Intensivität oder nicht-myeloablativ. • Während der Konsolidierungsphase oder Erhaltungsphase²⁾ möglich ○ Interventionsarm: nach den ersten 2 Blinatumomab-Zyklen empfohlen (bis nach 2. Chemotherapie-Zyklus möglich); bei Gabe nur eines Zyklus Blinatumomab soll eine MRD-Untersuchung erfolgen. ○ Kontrollarm: zu jedem Zeitpunkt bis nach dem 3. Chemotherapie-Zyklus.	
Nicht erlaubte Begleitmedikation NSAID sollten, wenn möglich, nicht verabreicht werden.	
Erlaubte Begleitmedikation (Step 3 und Step 4) • Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF): G-CSF, GN-CSF während Induktion, Konsolidierungs- und Erhaltungsphase. HGF-Behandlung sollte nicht gemeinsam mit Alkylierungsmitteln, Anthrazyklinen oder Antimetaboliten oder während eines Zyklus mit Blinatumomab durchgeführt werden. • Angemessene Flüssigkeitszufuhr gemäß den institutionellen Richtlinien. • Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen. • Vermeidung von NSAID, da sie eine potentielle Ursache für endothelialen Stress sind. • Empfohlene Medikamente der ersten Wahl bei Fieber sind Paracetamol/Acetaminophen und/oder Dexamethason; sobald das Fieber abklingt sollte die Dexamethason-Dosis schrittweise reduziert werden. Sofern die Medikation nicht ausreichend wirksam ist, wird Pethidin/Meperidin empfohlen. Unter Pethidin/Meperidin sollte eine angemessene antiemetische Prophylaxe verabreicht werden.	

¹⁾ Rezidiv zu jeglichem Zeitpunkt, nach dem CR/CRi erreicht wurde.

²⁾ Gemäß Studienbericht war eine alloHSZT auch während der Erhaltungsphase möglich.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CD: Cluster of Differentiation; i.m.: intramuskulär; i.t.: intrathekal; MRD: Minimale Resterkrankung; NSAID: Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente; p.o.: peroral; s.c.: subkutan; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie E1910

Studie E1910 Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Rezidivfreies Überleben	Morbidität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt erhoben bei MRD-negativen Personen nach Induktionstherapie (Step 1) und Intensivierungstherapie (Step 2).

Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Patientinnen und Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Liegt der Todeszeitpunkt nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts, wird das letzte Datum vor dem Datenschnitt verwendet, an dem die Patientin oder der Patient noch am Leben war. Ist der Zeitpunkt des letzten Kontakts unbekannt (bei vorzeitigem Versterben der/des Teilnehmenden), wird als Datum des letzten Kontakts der Tag vor dem Sterbedatum (letzter bestätigter Tag, an dem die/der Teilnehmende als lebendig bekannt war) definiert. Bei Abbruch der Studienmedikation war eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren vorgesehen.

Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben anhand der MRD-negativen (definiert als „Minimale Resterkrankung“ (MRD) $< 10^{-4}$ oder $< 0,01\%$) Patientinnen und Patienten nach Induktionstherapie (Step 1) und Intensivierungstherapie (Step 2) untersucht.

Es werden jeweils Überlebenszeitanalysen der MRD-negativen und MRD-positiven Personen (nach Ende der Intensivierungstherapie in Step 2) sowie des Step 3 Analysis Sets (alle in Step 3 eingeschlossenen Personen) mit dem Dossier eingereicht.

Bewertung

Die Operationalisierung wird als geeignet angesehen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide angesehen.

Es werden die Ergebnisse anhand des Step 3 Analysis Sets dargestellt, da dieses alle in Step 3 randomisierten und registrierten Personen umfasst, sowie zusätzlich anhand der nach Step 2 MRD-negativen (primäre Analyse) und MRD-positiven Patientinnen und Patienten.

2.3.2 Morbidität

Rezidivfreies Überleben

Der Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ (RFS) war definiert als Zeit ab Randomisierung/Aufnahme in Step 3 bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache (siehe Abschnitt 2.3.1).

Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der „Good Clinical Practice“-Vorgaben durchgeführt. Die zytogenetischen Analysen der Knochenmarkproben erfolgten zentral durch Labore des Komitees „Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN) Leukemia Translational Research Laboratory“.

Ein Rezidiv nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) oder einer kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) war folgendermaßen definiert:

- Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder
- > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks,) oder
- isoliertes Rezidiv im Zentralnervensystem (ZNS).

CR war wie folgt definiert:

- Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$) und
- Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ ($\geq 100.000/\text{mm}^3$) und
- keine Blasten im peripheren Blut und
- ausreichende Zellularität mit Hämatopoese aller drei Linien im Knochenmark und
- ≤ 5 % leukämische Blasten im Knochenmark und
- extramedulläre Leukämie, wie ZNS- oder Weichteilbeteiligung, durfte nicht vorhanden sein.

Die Definition einer CRi entsprach der einer CR, mit der Ausnahme, dass eine unvollständige Regeneration

- der Thrombozyten (> 75 und $< 100 \times 10^9/\text{l}$ (> 75.000 und $< 100.000 \text{ mm}^3$) unabhängig von Thrombozyteninfusionen) oder
- der Neutrophilenzahl ($> 0,75$ aber $< 1 \times 10^9/\text{l}$ (> 750 aber $< 1.000/\text{mm}^3$)

vorliegen konnte.

Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben und rezidivfrei waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Personen ohne Datum des letzten Kontakts oder jene, die vor der Randomisierung/Referenzierungsdatum ein Rezidiv entwickelten, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung/Referenzierungsdatum zensiert. Lag der Zeitpunkt des Rezidivs nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts, so wurde das letzte Kontaktdatum vor dem Datenschnitt als Zensierungsdatum verwendet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Operationalisierung von CR und CRi scheint sich an den Kriterien der Leitlinie des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) [10] zu orientieren. Angaben hierzu konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Patientenrelevanz

Gesamtüberleben wird als patientenrelevant angesehen und wird in Abschnitt 2.3.1 beschrieben.

Die Einschätzung des Ansprechens und Auftretens eines Rezidivs basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für die Patientin / den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen. Die hier betrachteten Patientinnen und Patienten befinden sich in der Erstlinientherapie, für die als Therapieziel das Langzeitüberleben gilt. Die Durchführung einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT) in der vorliegenden Studie lag u. a. im Ermessen des ärztlichen Prüfungspersonals, wobei genaue risiko-adaptierte Kriterien für die alloHSZT, wie sie in Leitlinien beschrieben sind (Erreichen einer MRD-Negativität [1,10]) nicht festgelegt wurden.

Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich. In der vorliegenden Therapiesituation ist jedoch unklar, inwieweit sich Personen mit einer CR/CRi nach der Intensivierungstherapie bereits in einem kurativen Zustand befinden, da die Erstlinientherapie für diese Personen noch nicht abgeschlossen ist. Die Gabe von Blinatumomab bzw. Chemotherapie in der ca. 266- bzw. 133-tägigen Konsolidierungsphase kann als Bestandteil der Erstlinientherapie angesehen werden. Gemäß der Leitlinie der „Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.“ (DGHO) ist das Erreichen einer CR in der Induktionstherapie die Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. eine Heilung der Erkrankung [8].

Die Konsolidierungsphase hat das Ziel verbleibende Leukämiezellen zu eliminieren und eine molekulare Remission zu erreichen. Die Erhaltungstherapie dient der Aufrechterhaltung der CR und ist wesentlicher Bestandteil des Therapiekonzepts [8]. Rezidive in dieser Behandlungssituation sind prognostisch ungünstig. Eine Kuration in einer folgenden Therapielinie ist weiterhin grundsätzlich möglich, jedoch weniger wahrscheinlich.

Der Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung dargestellt. Es bestehen Unsicherheiten, inwieweit das kurative Behandlungsziel bereits nach der Intensivierungstherapie und vor Erhalt der Konsolidierungsphase als erreicht angesehen wird. Der Stellenwert einer alloHSZT in der offenen Studie ohne festgelegte Kriterien, wie sie in Leitlinien beschrieben werden, ist ebenfalls unklar.

Validität

Die Erhebung wird als valide eingeschätzt.

2.3.3 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als unerwünschtes Ereignis (UE) galt jedes neu auftretende oder sich verschlechternde medizinische Ereignis unabhängig davon, ob es mit der Studienmedikation in Zusammenhang steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit sein (inklusive anormaler Laborwerte). UE wurden mittels „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 25.0, erfasst.

Der Schweregrad bei routinemäßig erfassten UE wurde mittels „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 4.0, beurteilt. Es war eine vollständige Erhebung der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 vorgesehen, mit Ausnahme der Systemorganklassen (SOC) „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, bei denen nur UE des CTCAE-Grads 4 und 5 erfasst wurden.

Folgende UE CTCAE-Grad ≤ 2 wurden ebenfalls erhoben: „Anämie“, „Diarrhö“, „Erniedrigte Neutrophilenzahl“, „Verminderte Thrombozytenzahl“, „Zytokin-Freisetzungssyndrom“, „Krampfanfall“, „Enzephalopathie“, „Tremor“, „Pulmonales Ödem“, „Kopfschmerzen“, „Erbrechen“, „Abdominalschmerzen“, „Pneumonitis“, „Sepsis“, „Tumorlyse-Syndrom“, „Linksventrikuläre systolische Dysfunktion“, „Thromboembolisches Ereignis“, „Akute Nierenschädigung“, „Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt oder Katheter-bedingte Infektionen“.

Ab dem 01.04.2018 wurde für die beschleunigte Meldung von UE („Expedited UE“), gemäß „Comprehensive Adverse Events and Potential Risks List“ (CAEPR), CTCAE-Version 5.0 verwendet. Ein „Expedited UE“ war definiert als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), das eine beschleunigte Meldung über das „Cancer Therapy Evaluation Program – Adverse Event Reporting System (CTEP-AERS) des National Cancer Institute (NCI) erforderte. Es wurden spezifisch für beide Behandlungsgruppen unterschiedliche SUE als „Expedited UE“ definiert. Bei bestimmten SUE der CAEPR-Liste war eine Meldung nur bei Überschreiten eines bestimmten Schweregrads erforderlich.

SUE waren wie folgt definiert:

- Tödlich,
- lebensbedrohlich,
- führen zu Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung (für mind. 24 Stunden),
- führen zu dauerhafter oder signifikanter Invalidität oder einer erheblichen Einschränkung alltägliche Aufgaben auszuführen,
- führen zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler oder
- wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, können als schwerwiegend angesehen werden, wenn sie nach ärztlichem Ermessen die Patientin / den Patienten gefährden können und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der aufgeführten Ereignisse zu verhindern.

Eine Meldung als „Expedited SUE“ war vorgesehen bei einem SUE unabhängig des Schweregrads, das zu einer Hospitalisierung ≥ 24 Stunden führte, bei einem SUE CTCAE-Grad ≥ 3 , das zu einer Hospitalisierung < 24 Stunden führte, sowie bei einem SUE, das zur dauerhaften oder signifikanten Invalidität oder zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führte.

Wurde eine Krankheitsprogression als Todesursache festgestellt, wurde diese der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zugordnet. Es sollte die Todesursache dokumentiert werden.

Angaben über eine vollständige Auswertung von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, konnten nicht identifiziert werden. Der exakte Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Ereignisse war für die 30-tägige Nachbeobachtungsphase nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation vorgesehen.

UE von Interesse wurden mittels „Standardised MedDRA Queries“ (SMQ) oder Amgen MedDRA Queries (AMQ) erhoben und waren wie folgt definiert:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Medikationsfehler
- Neurologische Ereignisse

„Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) wurden für jede Studienphase separat dargestellt. Die Erhebung war bis zu 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation vorgesehen. SUE und Todesfälle, die in einem möglichen, wahrscheinlichen oder nachgewiesenen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden > 30 Tage bzw. 7 Tage nach Erhalt der Studienmedikation erhoben.

Für die in Step 3 aufgetretenen UE wurden post hoc berechnete „Relative Risiken“ (RR) mit dem Dossier eingereicht.

Bewertung

Die Operationalisierung wird überwiegend als nicht geeignet angesehen. Es wird eine vollständige Erhebung von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Ausnahme CTCAE-Grad 4 und 5 bei den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“), aber nicht aller UE unabhängig des Schweregrads beschrieben. Für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, konnten keine Angaben zur vollständigen Erhebung identifiziert werden. Eine vollständige Dokumentation des Zeitpunkts und der Dauer aller UE war ebenfalls nicht vorgesehen, obwohl ein Zeitpunkt und Zeitraum zum Berichten von UE beschrieben wird.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Es fand für jede Studienphase eine Erhebung von UE statt, wobei eine vollständige Erhebung nur für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), mit Ausnahme der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (Erhebung CTCAE-Grad 4 und 5), sowie für UE von Interesse beschrieben wird.

Es war nur eine selektive Erhebung einzelner UE unabhängig des Schweregrads und SUE vorgesehen. „Expedited UE“ wurden nach CTCAE-Version 5.0 klassifiziert. Es handelt sich hier jedoch um UE, die z. T. selektiv nur für je eine Behandlungsgruppe definiert und erhoben wurde. Zudem wurde eine Erhebung von UE beschrieben, die in einem möglichen, wahrscheinlichen oder nachgewiesenen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Diese wird als nicht valide angesehen.

Inwieweit UE, die zum Therapieabbruch führten, vollständig erhoben wurden ist unklar. Jedoch wird ein Abbruch der Therapie aufgrund eines UE z. T. für UE CTCAE-Grad ≥ 3 beschrieben.

Zudem ist unklar, ob UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen waren, berücksichtigt wurden.

Die Dokumentation des Zeitpunkts und der Dauer eines UE war erst nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation für die 30-tägige Nachbeobachtung vorgesehen. Eine Dokumentation des Zeitpunkts während der Studie war nicht geplant. Da im Protokoll zeitliche Vorgaben zum

Melden eines UE beschrieben werden, ist unklar, weshalb eine vollständige Dokumentation des Zeitpunkts und der Dauer eines UE nicht möglich war.

Aufgrund der unvollständigen Erhebung der Sicherheitsendpunkte wird die Operationalisierung der UE überwiegend als nicht valide angesehen.

Es werden für Step 3 und Step 4 die Ergebnisse zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die Gesamtraten zu UE, die zum Therapieabbruch führten (ergänzend), und zu UE von Interesse (nur Step 3) dargestellt.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie E1910 – Step 3 und Step 4

Studienphase Endpunkt	Step 3 ¹⁾ Konsolidierungsphase		Step 4 Erhaltungsphase			Nachbeobachtung	Langzeitnachbeobachtung
	Baseline	Alle 3 Monate (90 Tage) ²⁾	Baseline	Alle 3 Monate (90 Tage) ²⁾	Alle 6 Monate (180 Tage) ³⁾	Nach 30 Tagen ⁴⁾	Alle 12 Monate (365 Tage)
Gesamtüberleben ⁵⁾	x	x	x	x	x	x	x
Rezidivfreies Überleben ⁶⁾⁷⁾	x	x	x	x	x		x
Unerwünschte Ereignisse	x					x	

¹⁾ Gemäß Modul 4 wird auf Grundlage des Studienprotokolls während der Konsolidierungsphase (Step 3) für den Interventionsarm eine Behandlungsdauer von 296 Tagen und für den Kontrollarm von 133 Tagen beschrieben.

²⁾ Ab Studienbeginn bis < 2 Jahre.

³⁾ 2–5 Jahre nach Studienbeginn.

⁴⁾ UE wurden bis zu 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

⁵⁾ Todesfälle wurden ebenfalls im Rahmen der Sicherheit erhoben.

⁶⁾ Ein Rezidiv nach Erreichen einer CR oder CRi war definiert als Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks) oder isoliertes Rezidiv im ZNS.

⁷⁾ Während der Studie wurden neben den beschriebenen Zeitpunkten regelmäßige Untersuchungen des peripheren Bluts und des Knochenmarkaspirats sowie Knochenmarkbiopsien vorgenommen.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Step 3 Analysis Set: Alle Personen, die in Step 3 randomisiert oder registriert wurden, unabhängig vom MRD-Status.
- Step 3 Safety Analysis Set: Alle Personen, die in Step 3 randomisiert oder registriert wurden, unabhängig vom MRD-Status, und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Datenschnitte

Dargestellt werden die Ergebnisse des aktuellen Interimsdatenschnitts vom 23.06.2023. Hierbei handelt es sich um einen präspezifizierten Datenschnitt zur primären Analyse, da die Stoppkriterien zur Wirksamkeit erfüllt waren.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Rezidivfreies Überleben“ (jeweils im Step 3 Analysis Set) sowie den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (im Step 3 Safety Analysis Set) waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert und wurden auch post hoc mit dem Dossier nicht eingereicht.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Rezidivfreies Überleben“ wurden post hoc auf Wunsch der U.S. Food and Drug Administration (FDA) Analysen anhand des Step 3 Analysis Sets durchgeführt.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ war für Step 3 und Step 4 eine deskriptive Auswertung anhand des Step 3 Safety Analysis Sets vorgesehen. Für Step 4 wurden Personen des Step 3 Safety Analysis Sets berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Step 4 erhalten haben.

Mit dem Dossier wurden post hoc durchgeführte Analysen nur zur Berechnung des RR für Step 3 eingereicht. Für Step 4 liegen nur deskriptive Ergebnisse vor.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Imputationen von fehlenden Werten waren nicht präspezifiziert.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Überlebenszeitanalysen

Überlebenszeitanalysen anhand aller in Step 3 randomisierten und registrierten Personen für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Rezidivfreies Überleben“ wurden post hoc auf Anfrage der FDA durchgeführt. Eine Adjustierung für den ursprünglichen Stratifizierungsfaktor „MRD-positiv“ (ja; nein) erfolgte nicht und zusätzliche Analysen, die diesen berücksichtigten, wurden ebenfalls nicht eingereicht. Es waren jedoch separate Analysen zum MRD-Status vorgesehen. Die Analysen werden daher als geeignet angesehen.

Sicherheit

Laut Studienunterlagen war eine deskriptive Auswertung des Step 3 Safety Analysis Sets jeweils für Step 3 und Step 4 vorgesehen. Mit dem Dossier wurden post hoc Effektschätzer (RR) nur für Step 3 eingereicht. Da keine Angaben zu den tatsächlichen Behandlungszeiten für beide Studienphasen vorliegen, kann die Eignung der Effektschätzer für Step 3 nicht beurteilt werden. Gemäß pU war in Step 3 eine um 163 Tage längere Behandlungsdauer im Interventionsarm vorgesehen. Für Step 4 wurden keine Effektschätzer mit dem Dossier eingereicht.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie E1910

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
E1910	Nein ¹⁾	Ja	Nein ²⁾	Nein ²⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾⁵⁾	Hoch

¹⁾ Mit Amendment 14 (23.05.2018), ca. 4 Jahre nach Einschluss der ersten Person in Step 3, wurden 18 MRD-positive Personen ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen. Obwohl der Anteil bezogen auf das Step 3 Analysis Set (N = 286) mit 6,3 % gering ist, beträgt der Anteil an Personen 11,8 % im Interventionsarm (N = 152) bzw. wurden 29 % der Gesamtzahl an MRD-positiven Personen in der Studie (N = 62) ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen. Es ist unklar, zu welcher Verzerrung die in Amendment 14 aufgehobene Randomisierung von MRD-positiven Personen führt.

²⁾ Offene Studie.

³⁾ Es konnten keine Angaben zu den medianen Behandlungszeiten, Begleitmedikationen, Folgetherapien und Protokollabweichungen für das Step 3 Analysis Set für jeweils beide Behandlungsarme identifiziert werden. Eine abschließende Beurteilung des Verzerrungspotentials ist daher nicht möglich.

⁴⁾ Es haben 25 % der Personen des Kontrollarms außerhalb des Protokolls Blinatumomab erhalten. Angaben zu Gründen und Zeitpunkt konnten nicht identifiziert werden.

⁵⁾ Imbalancen konnten bei MRD-positiven Personen (N = 62) zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (Intervention: n = 40 (26,3 %); Kontrolle: n = 23 (17,2 %), aufgrund des Einschlusses von MRD-positiven Personen ohne Randomisierung in den Blinatumomab-Arm ab dem 23.05.2018 (Amendment 14). Zudem war der Anteil an Personen mit Knochenmarkbeteiligung im Interventionsarm um ca. 13 % höher gegenüber dem Kontrollarm, was auf eine Aufnahme von weiter im Krankheitsverlauf fortgeschrittenen Personen in den Interventionsarm hindeutet.

Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie E1910

Studie E1910 Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Nein ²⁾	Hoch ³⁾
Rezidivfreies Überleben	Nein ⁴⁾	Ja	Nein	Nein ²⁾	Hoch ³⁾
Sicherheit	Nein ⁵⁾	n. b.	n. b.	n. b.	n. b. ⁶⁾

¹⁾ Offenes Studiendesign. Es handelt sich um einen Endpunkt, der aufgrund seiner objektivierbaren Ereignisse (unabhängig von subjektiver Interpretierbarkeit) im Allgemeinen gering beeinflussbar ist.

²⁾ Das adjustierte HR und der p-Wert wurden post hoc mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren „Alter“ (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), „CD20-Status“ (positiv; negativ; nicht erhoben), „Rituximab-Anwendung“ (ja; nein; nicht erhoben) und „Absicht, eine alloHSZT zu erhalten“ (ja; nein) berechnet. Eine Adjustierung nach MRD-Status wurde nicht vorgenommen. Sensitivitätsanalysen, bei denen auch der MRD-Status berücksichtigt wird, wurden ebenfalls nicht vorgelegt. Es wurden jedoch separate Analysen für MRD-negative bzw. MRD-positive Personen durchgeführt, bei denen vergleichbare Effektschätzer berechnet wurden. Aufgrund der separaten Auswertung des MRD-Status wird von einem geringen Verzerrungspotential ausgegangen.

³⁾ Das hohe Verzerrungspotential ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene.

⁴⁾ Offenes Studiendesign. Der Endpunkt wurde verblindet ausgewertet.

⁵⁾ Offenes Studiendesign. Das Verzerrungspotential kann sich aufgrund unterschiedlicher Erhebungsstrategien für einzelne Auswertungen bezüglich der UE unterscheiden.

⁶⁾ Es konnten keine Angaben zu den medianen Behandlungszeiten für den Interventions- und Kontrollarm für Step 3 und Step 4 bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) identifiziert werden. Inwieweit die vom pU post hoc berechneten Effektschätzer (RR) geeignet sind für Step 3, kann nicht beurteilt werden. Für Step 4 liegen keine Effektschätzer vor. Das Verzerrungspotential ist nicht bewertbar.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bewertbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Es werden die Ergebnisse der Studie E1910 ab Step 3 (Konsolidierungstherapie) für die Behandlungsarme C (Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie) und D (Chemotherapie) bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) dargestellt.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Step 1 (Induktionstherapie) wurden 488 Personen aufgenommen, in Step 2 (Intensivierungstherapie) 333 Personen (68,2 % bezogen auf die in Step 1 eingeschlossenen Personen), in Step 3 (CR oder CRi nach Intensivierungstherapie) 286 Personen (58,6 %) und in Step 4 151 Personen (30,9 %). Die Darstellung der Studiencharakteristika ab Step 3 ist in Tabelle 9 beschrieben.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie E1910 ab Step 3 (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)

Studie E1910 Allgemeine Angaben	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie ¹⁾ N = 152	Arm D Chemotherapie N = 134
Bis Interimsdatenschnitt		
Step 3 Analysis Set, n (%) ²⁾	152 (100)	134 (100)
Step 3 Safety Analysis Set, n (%) ²⁾	147 (96,7)	128 (95,5)
Studie zum Datenschnitt beendet, n (%)	0	0
Zum Datenschnitt in der Studie, n (%)	115 (75,7)	71 (53,0)
Abbruch der Studie, n (%)	37 (24,3)	63 (47,0)
Aufgrund von		
Lost to Follow-up	1 (0,7)	3 (2,2)
Tod	30 (19,7)	53 (39,6)
Entzug der Einverständniserklärung	6 (3,9)	7 (5,2)
Keine Behandlung in Step 3 erhalten, n (%)	5 (3,3)	6 (4,5)
Personen, die die Behandlung in Step 3 u. 4 abschlossen, n (%)	94 (61,8)	70 (52,2)
Erhalt einer alloHSZT, n (%)	48 (31,6)	44 (32,8)
Gemäß Protokoll	37 (24,3)	28 (20,9)
Außerhalb des Protokolls	12 (7,9) ³⁾	17 (12,7) ³⁾
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	53 (34,9)	58 (43,3)
Aufgrund von:		
UE	14 (9,2)	5 (3,7)
Krankheitsprogression	9 (5,9)	21 (15,7)
Tod	6 (3,9)	4 (3,0)
Entzug der Einverständniserklärung	8 (5,3)	9 (6,7)
Alternativbehandlung	5 (3,3)	4 (3,0)
Nicht behandelt, aufgrund einer andere Begleiterkrankung	3 (2,0)	2 (1,5)
Andere Gründe	8 (5,3)	13 (9,7)
Mediane Behandlungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
Gesamtüberleben – Mediane Zeit bis Zensierung, in Jahren (min; max) ⁴⁾	4,5 (0; 7,7)	4,5 (0,3; 7,6)
Erhalt von Blinatumomab außerhalb des Protokolls n (%)	0	34 (25,4)
Zeit von Aufnahme in Step 3 bis Erhalt von Blinatumomab	k. A.	k. A.
Erhalt von Blinatumomab ohne Randomisierung, n (%)	18 (6,4)	-

Studie E1910 Allgemeine Angaben	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie¹⁾ N = 152	Arm D Chemotherapie N = 134
Step 3		
Personen, die die Behandlung gemäß Protokoll in Step 3 abschlossen, n (%)	k. A.	k. A.
Abbruch der Studie, n (%)	k. A.	k. A.
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
Erhalt von Blinatumomab außerhalb des Protokolls, n (%)	k. A.	k. A.
Erhalt von Blinatumomab ohne Randomisierung, n (%)	18 (6,4)	-
Step 4		
Personen mit mind. 1 Dosis der Studienmedikation in Step 4, n (%)	71 (46,7)	59 (44,0)
Personen, die die Behandlung gemäß Protokoll in Step 4 abschlossen, n (%)	k. A.	k. A.
Abbruch der Studie, n (%)	k. A.	k. A.
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.
Erhalt von Blinatumomab außerhalb des Protokolls, n (%)	k. A.	k. A.

¹⁾ Personen, die CR/CRI nach Step 2 aufwiesen, wurden in Step 3 in Behandlungsarm C oder D randomisiert. Nach der FDA-Zulassung von Blinatumomab im März 2018 wurden alle Personen mit B-Zell-Vorläufer-ALL, die nach der Intensivierungstherapie (Step 2) noch MRD-positiv waren (definiert als $\geq 0,01\%$), dem Interventionsarm zugeteilt (n = 18) und nicht mehr randomisiert. Eine Randomisierung fand daraufhin nur für MRD-negative Personen statt.

²⁾ Definition siehe Kapitel 2.4.

³⁾ Die bei den Studiencharakteristika angegebene Anzahl an gemäß Protokoll und außerhalb des Protokolls erhaltenen alloHSZT ergeben nicht die Anzahl an insgesamt erhaltenen alloHSZT.

⁴⁾ Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Zensierung, geteilt durch 365,25. Zeit zur Zensierung misst die Follow-up-Zeit mit der Umkehrung des Statusindikators für Zensierung und Ereignisse.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission; CRI: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; FDA: U. S. Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; MRD: Minimale Resterkrankung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Patientencharakteristika der Studie E1910 für die in Step 3 randomisierten/registrierten Personen sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie E1910, Step 3 Analysis Set
(Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)

Studie E1910 Charakterisierung der Studienpopulation	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie¹⁾ N = 152	Arm D Chemotherapie N = 134
<i>Alter (Jahre)</i> n MW (SD) Median (min; max)	152 49,6 (11,0) 51,0 (30; 69)	134 50,2 (12,0) 50,5 (30; 70)
<i>Altersgruppe (Jahre)²⁾, n (%)</i> < 55 ≥ 55	92 (60,5) 60 (39,5)	76 (56,7) 58 (43,3)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> ≥ 18 bis < 35 ≥ 35 bis < 55 ≥ 55 bis < 65 ≥ 65	18 (11,8) 74 (48,7) 48 (31,6) 12 (7,9)	19 (14,2) 57 (42,5) 38 (28,4) 20 (14,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	69 (45,4) 83 (54,6)	70 (52,2) 64 (47,8)
<i>Ethnizität, n (%)</i> hispanisch oder Latino nicht hispanisch oder Latino nicht berichtet unbekannt	21 (13,8) 125 (82,2) 2 (1,3) 4 (2,6)	15 (11,2) 111 (82,8) 3 (2,2) 5 (3,7)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> indigene Bevölkerung Amerikas einschl. Alaskas asiatisch schwarz/afroamerikanisch indigene Bevölkerung Hawaiis einschl. weiterer pazifischer Inseln kaukasisch/weiß nicht berichtet unbekannt	2 (1,3) 4 (2,6) 12 (7,9) 1 (0,7) 117 (77,0) 7 (4,6) 9 (5,9)	1 (0,7) 2 (1,5) 5 (3,7) 0 (0) 110 (82,1) 6 (4,5) 10 (7,5)
<i>Länder, n (%)</i> Kanada Israel USA	10 (6,6) 2 (1,3) 140 (92,1)	7 (5,2) 7 (5,2) 120 (89,6)
<i>Vorherige Operation³⁾, n (%)</i> ja nein	6 (3,9) 146 (96,1)	7 (5,2) 127 (94,8)
<i>Vorherige Strahlentherapie, n (%)</i> ja nein	4 (2,6) 148 (97,4)	4 (3,0) 130 (97,0)
<i>MRD-Status¹⁾⁴⁾⁵⁾, n (%)</i> positiv negativ	40 (26,3) 112 (73,7)	22 (16,4) ⁶⁾ 112 (83,6) ⁶⁾
<i>CD20-Status beim Einschluss Step 3¹⁾⁷⁾, n (%)</i> positiv negativ nicht erhoben	56 (36,8) 39 (25,7) 57 (37,5)	49 (36,6) 29 (21,6) 56 (41,8)

Studie E1910 Charakterisierung der Studienpopulation	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie¹⁾ N = 152	Arm D Chemotherapie N = 134
<i>Rituximab-Anwendung¹⁾, n (%)</i>		
ja	42 (27,6)	39 (29,1)
nein	53 (34,9)	39 (29,1)
nicht erhoben	57 (37,5)	56 (41,8)
<i>Absicht zur alloHSZT¹⁾, n (%)</i>		
ja	56 (36,8)	50 (37,3)
nein	96 (63,2)	84 (62,7)
<i>Körpergröße (cm)</i>		
n	152	133
MW (SD)	169,5 (13,0)	170,0 (10,8)
Median (min; max)	170,2 (62,7; 193,0 ⁸⁾)	170,0 (117,9; 193,0)
<i>Körpergewicht (kg)</i>		
n	152	134
MW (SD)	86,4 (22,5)	87,4 (21,9)
Median (min; max)	85,6 (35,5; 157,4)	83,2 (49,2; 182,4)
<i>Baseline Körperoberfläche (m²)</i>		
n	152	133
MW (SD)	2,0 (0,3)	2,0 (0,3)
Median (min; max)	2,0 (1,4; 2,8)	2,0 (1,4; 2,8)
<i>ECOG-Status, n (%)</i>		
0	57 (37,5)	49 (36,6)
1	87 (57,2)	81 (60,4)
2	8 (5,3)	4 (3,0)
<i>Ergebnisse Knochenmarkbiopsie, n (%)</i>		
Knochenmarkbeteiligung ⁹⁾	10 (6,6)	1 (0,7)
Keine Knochenmarkbeteiligung ⁹⁾	137 (90,1)	132 (98,5)
Unbestimmt	5 (3,3)	1 (0,7)
<i>Zellularität des Knochenmarks (Angaben in %)</i>		
n	151	134
MW (SD)	43,6 (19,8)	41,4 (18,4)
Median (min; max)	40,0 (0; 100)	40,0 (10; 90)
<i>Anteil der Blasten im Knochenmark</i>		
n	152	134
MW (SD)	1,3 (1,1)	1,3 (1,3)
Median (min; max)	1,0 (0; 5)	1,0 (0; 6)

¹⁾ Personen, die CR/CRi nach Step 2 aufwiesen, wurden in Step 3 in Behandlungsarm C oder D randomisiert. Nach der FDA-Zulassung von Blinatumomab im März 2018 wurden alle Personen mit B-Zell-Vorläufer-ALL, die nach der Intensivierungstherapie (Step 2) noch MRD-positiv waren (definiert als $\geq 0,01\%$), dem Interventionsarm zugeteilt ($n = 18$) und nicht mehr randomisiert. Eine Randomisierung fand daraufhin nur für MRD-negative Personen statt.

²⁾ Stratifizierungsfaktor.

³⁾ Eine vorherige Operation bezieht sich auf eine vorhergehende Krebsbehandlung mit therapeutischer Absicht.

⁴⁾ Ab Amendment 14 wurden auf Grundlage der FDA-Zulassung von Blinatumomab 18 MRD-positive Personen nicht mehr randomisiert, sondern direkt in den Interventionsarm aufgenommen.

⁵⁾ MRD-Status (positiv: $\geq 0,01\%$; negativ: $< 0,01\%$).

⁶⁾ Im Studienbericht wird bei den Baseline-Charakteristika für Step 3 bei 63 Personen, davon bei 23 (17,2 %) des Kontrollarms, ein MRD-positiver Status berichtet.

⁷⁾ Mit Amendment 9 (13.03.2017) wurden „Rituximab-Anwendung“ und „CD20-Status“ als Stratifizierungsfaktoren definiert.

⁸⁾ Im Interventionsarm wird als Minimalwert für die Körperhöhe 62 cm angegeben. Es ist unklar, ob es sich hier um einen Übertragungsfehler handelt, da nur erwachsene Personen eingeschlossen wurden.

⁹⁾ Bei MRD-positiven Personen (N = 62) konnten Imbalancen (mind. 10 %) beobachtet werden: Knochenmarkbeteiligung: Intervention (N = 40): n = 7 (17,5 %), Kontrolle (N = 22): n = 1 (4,5%); keine Knochenmarkbeteiligung: Intervention: n = 30 (75,0 %), Kontrolle: n = 21 (95,5 %).

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; CR: Komplette Remission; CRI: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FDA: U.S. Food and Drug Administration; MRD: Minimale Resterkrankung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie E1910, Step 3 Safety Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)

Studie E1910 Exposition mit der Studienmedikation	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147	Arm D Chemotherapie¹⁾ N = 128
Anzahl an Zyklen gesamt MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.
Anzahl an Zyklen mit Blinatumomab MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.
Anzahl an angetretenen Zyklen mit Blinatumomab, n (%) Zyklus 1 Zyklus 2 Zyklus 3 Zyklus 4	147 (100) 129 (87,8) 77 (52,4) 74 (50,3)	k. A.
Anzahl an Zyklen mit Chemotherapie MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.
Anzahl an angetretenen Zyklen mit Chemotherapie, n (%)	k. A.	k. A.

¹⁾ Es haben außerhalb des Protokolls 34 Personen (25,4 %) des Kontrollarms Blinatumomab erhalten.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Angaben zu Protokollverletzungen konnten für die Studie E1910 nur für alle Personen, die ab Step 1 (N = 488) in die Studie aufgenommen wurden, identifiziert werden. Angaben zu den Behandlungsarmen C und D ab Step 3 liegen nicht vor.

Begleitmedikation

Es konnten für die Studie E1910 keine Angaben bezüglich Begleitmedikation und Folgetherapien ab Step 3 identifiziert werden.

3.2 Mortalität

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) des Step 3 Analysis Sets ist in Tabelle 12 dargestellt. Bei der Berechnung des adjustierten Hazard Ratios (HR) und des p-Werts wurden die Stratifizierungsfaktoren „Alter“ (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), „CD20-Status“ (positiv; negativ; nicht erhoben), „Rituximab-Anwendung“ (ja; nein; nicht erhoben) und „Absicht, eine alloHSZT zu erhalten“ (ja; nein) berücksichtigt. Eine Adjustierung für den ursprünglichen Stratifizierungsfaktor „MRD-positiv“ (ja; nein) erfolgte nicht. Es werden jedoch separate Analysen für MRD-positive und MRD-negative Personen durchgeführt.

Als primärer Endpunkt war „Gesamtüberleben bei MRD-negativen Personen“ (N = 224) definiert. Bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) war der Anteil verstorbener Personen im Interventionsarm (n/N = 19/112 (17,0 %)) geringer als im Kontrollarm (n/N = 40/112 (35,7 %)). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (HR: 0,44 (95%-KI: [0,25; 0,76]; p = 0,003)).

Von den MRD-positiven Personen (N = 62) verstarben bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) weniger Personen im Interventionsarm (n/N = 11/40 (27,5 %)) als im Kontrollarm (n/N = 13/22 (59,1 %)), der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm war jedoch statistisch nicht signifikant (HR: 0,40 (95%-KI: [0,14, 1,12]; p = 0,082)).

Die berechneten Effektschätzer für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sind sowohl für das Step 3 Analysis Set (N = 286) als auch die MRD-negativen (N = 224) bzw. MRD-positiven (N = 62) Personen in gleicher Größenordnung.

Tabelle 12: Gesamtüberleben; Studie E1910, Step 3 Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)

Studie E1910 Gesamtüberleben	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147	Arm D Chemotherapie N = 128
Ereignisse, n (%)	30 (19,7)	53 (39,6)
Zensierungen, n (%)	122 (80,3)	81 (60,4)
Verblieben in der Studie	115 (75,7)	71 (53,0)
Abbruch der Studie	7 (4,6)	10 (7,5)
Entzug der Einverständniserklärung	6 (3,9)	7 (5,2)
Lost to Follow-up	1 (0,7)	3 (2,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis, in Jahren [95%-KI]	n. a.	n. a. [4,2; n. a.]
Mediane Zeit bis zur Zensierung, in Jahren (min; max)	4,5 (0; 7,7)	4,5 (0,3; 7,6)
HR [95%-KI] ¹⁾²⁾ p-Wert ¹⁾²⁾	0,47 [0,30; 0,74] < 0,001	
Überlebenswahrscheinlichkeit, KM-Schätzer in % [95%-KI] ³⁾		
Zu Jahr 1	94,7 [89,6; 97,3]	84,7 [77,3; 89,9]
Zu Jahr 2	87,3 [80,9; 91,7]	76,1 [67,7; 82,5]
Zu Jahr 3	82,6 [75,5; 87,8]	65,7 [56,7; 73,2]

¹⁾ Post hoc berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren „Alter“ (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), „CD20-Status“ (positiv; negativ; nicht erhoben), „Rituximab-Anwendung“ (ja; nein; nicht erhoben) und „Absicht, eine alloHSZT zu erhalten“ (ja; nein). Eine Adjustierung für den ursprünglichen Stratifizierungsfaktor „MRD-positiv“ (ja; nein) erfolgte nicht.

²⁾ Mit Amendment 9 (13.03.2017) wurden „Rituximab-Anwendung“ und „CD20-Status“ als Stratifizierungsfaktoren definiert. HR und p-Werte wurden unter Berücksichtigung beider Faktoren berechnet, wobei der CD-Status für 57 (37,5 %) der Teilnehmenden des Interventionsarms und 56 (41,8 %) des Kontrollarms unbekannt war.

³⁾ Aufgrund der hohen Anzahl an Zensierungen nach Jahr 3, werden die KM-Schätzer nur bis Jahr 3 dargestellt.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; MRD: Minimale Resterkrankung; n. a.: nicht anwendbar.

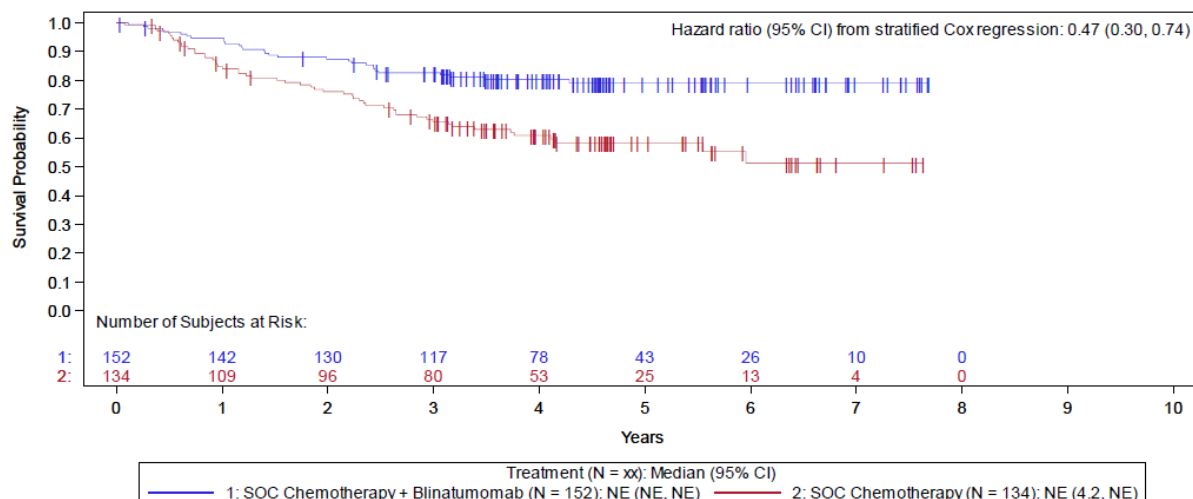


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesamtüberleben“; Studie E1910, Step 3 Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023) [4]

3.3 Morbidität

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) des Step 3 Analysis Sets sind in Tabelle 13 dargestellt. Bei der Berechnung des adjustierten HR und des p-Werts wurden für alle Analysepopulationen die Stratifizierungsfaktoren „Alter“ (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), „CD20-Status“ (positiv; negativ; nicht erhoben), „Rituximab-Anwendung“ (ja; nein; nicht erhoben) und „Absicht, eine alloHSZT zu erhalten“ (ja; nein) berücksichtigt. Eine Adjustierung für den ursprünglichen Stratifizierungsfaktor „MRD-positiv“ (ja; nein) erfolgte nicht. Es werden jedoch separate Analysen für MRD-positive und MRD-negative Personen durchgeführt.

Bei MRD-negativen Personen (N = 224) konnte bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) ein geringerer Anteil an Personen mit einem Ereignis im Interventionsarm (n/N = 25/112 (22,3 %)) gegenüber dem Kontrollarm (n/N = 43/112 (38,4 %)) beobachtet werden. Im Interventionsarm wurde bei 15 Personen (13,4 %) und im Kontrollarm bei 32 Personen (28,6 %) ein Rezidiv beobachtet. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms vor (HR: 0,53 (95%-KI: [0,32; 0,88]; p = 0,013)).

Bei MRD-positiven Personen (N = 62) wurden bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) Ereignisse bei weniger Personen im Interventionsarm (n/N = 11/40 (27,5 %)) als im Kontrollarm (n/N = 13/22 (59,1 %)) beobachtet, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist jedoch nicht statistisch signifikant (HR: 0,37 (95%-KI: [0,13, 1,03]; p = 0,056)). Im Interventionsarm wurde bei 8 Personen (20 %) und im Kontrollarm bei 10 Personen (45,5 %) ein Rezidiv beobachtet.

Die berechneten Effektschätzer für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ sind sowohl für das Step 3 Analysis Set (N = 286) als auch die MRD-negativen (N = 224) bzw. MRD-positiven Patientinnen und Patienten (N = 62) in ähnlicher Größenordnung.

Tabelle 13: Rezidivfreies Überleben; Studie E1910, Step 3 Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)

Studie E1910 Rezidivfreies Überleben	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147	Arm D Chemotherapie N = 128
Ereignisse, n (%)	36 (23,7)	56 (41,8)
Rezidiv	23 (15,1)	42 (31,3)
Tod	13 (8,6)	14 (10,4)
Zensurierungen, n (%)	116 (76,3)	78 (58,2)
Verblieben in der Studie	111 (73,0)	68 (50,7)
Abbruch der Studie	5 (3,3)	10 (7,5)
Entzug der Einverständniserklärung	5 (3,3)	7 (5,2)
Lost to Follow-up	0 (0)	3 (2,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis, in Jahren [95%-KI]	n. a.	n. a. [3,7; n. a.]
Mediane Zeit bis zur Zensurierung, in Jahren (min; max)	4,5 (0; 7,7)	4,5 (0,3; 7,6)
HR [95%-KI] ¹⁾²⁾ p-Wert ¹⁾²⁾	0,53 [0,35; 0,81] 0,003	
Überlebenswahrscheinlichkeit, KM-Schätzer in % [95%-KI] ³⁾		
Zu Jahr 1	88,0 [81,7; 92,3]	75,8 [67,5; 82,2]
Zu Jahr 2	81,4 [74,2; 86,7]	66,2 [57,4; 73,7]
Zu Jahr 3	78,7 [71,2; 84,4]	61,4 [52,4; 69,2]

¹⁾ Post hoc berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren „Alter“ (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), „CD20-Status“ (positiv; negativ; nicht erhoben), „Rituximab-Anwendung“ (ja; nein; nicht erhoben) und „Absicht, eine alloHSZT zu erhalten“ (ja; nein). Eine Adjustierung für den ursprünglichen Stratifizierungsfaktor „MRD-positiv“ (ja; nein) erfolgte nicht.

²⁾ Mit Amendment 9 (13.03.2017) wurden „Rituximab-Anwendung“ und „CD20-Status“ als Stratifizierungsfaktoren definiert. HR und p-Werte wurden unter Berücksichtigung beider Faktoren berechnet, wobei der CD-Status für 57 (37,5 %) der Teilnehmenden des Interventionsarms und 56 (41,8 %) des Kontrollarms unbekannt war.

³⁾ Aufgrund der hohen Anzahl an Zensurierungen nach Jahr 3, werden die KM-Schätzer nur bis Jahr 3 dargestellt.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; MRD: Minimale Resterkrankung; n. a.: nicht anwendbar.

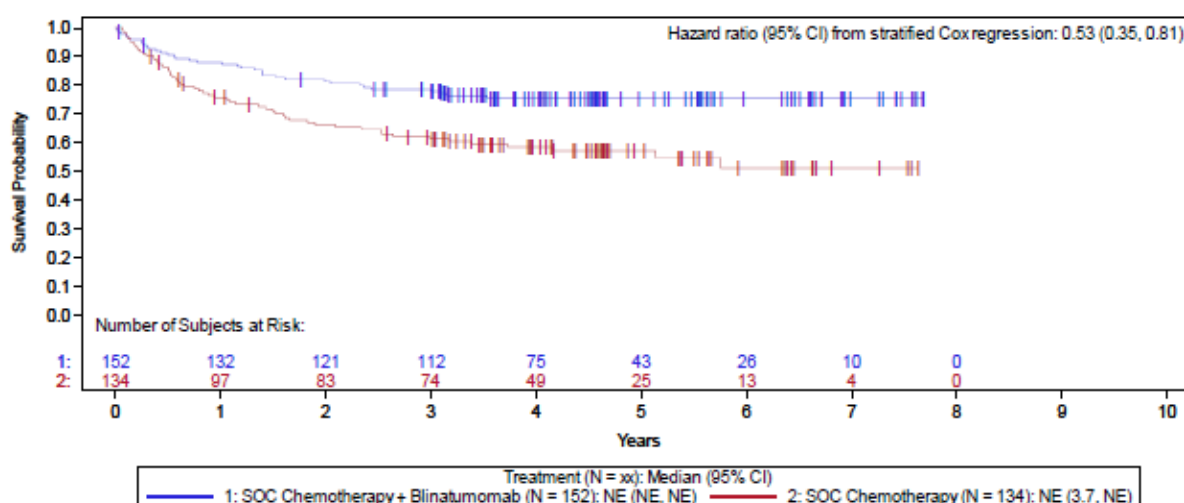


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“, Studie E1910, Step 3 Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023) [4]

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

Zur Sicherheit liegen Ergebnisse bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) vor. Eine vollständige Erhebung war nur für UE CTCAE-Grad ≥ 3 , bis auf SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (jeweils nur CTCAE-Grad 4 und 5 erhoben), sowie UE von Interesse vorgesehen, weshalb auf eine Darstellung aller UE und SUE verzichtet wird.

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, werden ergänzend dargestellt. Zwar war eine vollständige Erhebung aller UE nicht vorgesehen, jedoch wird im Protokoll teilweise ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund von schweren UE beschrieben. Es liegen Daten zum Abbruch der Studienmedikation nur für Step 3 vor.

Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE wurden nicht vorgelegt. Gemäß Modul 4 wird auf Grundlage des Studienprotokolls während der Konsolidierungsphase (Step 3) für den Interventionsarm eine Behandlungsdauer von 296 Tagen und für den Kontrollarm von 133 Tagen beschrieben. Die Behandlungsdauer im Interventionsarm ist somit um 163 Tage (ca. 5,5 Monate) länger. Die tatsächliche Behandlungsdauer für Step 3 und die darauffolgende Studienphase bzw. bis zum Ende des Datenschnitts liegt nicht vor. Aufgrund dieser Limitationen werden die Ergebnisse für Step 3 deskriptiv dargestellt. Auf eine Darstellung der vom pU berechneten RR wird, aufgrund der deutlichen Unterschiede in den geplanten Behandlungsdauern und der fehlenden Angabe der tatsächlichen Beobachtungsdauer für UE, verzichtet.

Für Step 4 war eine deskriptive Analyse präspezifiziert. Mit den Dossierunterlagen wurden Effektschätzer und medianen Behandlungszeiten eingereicht.

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie E1910 – Step 3 und Step 4, Step 3 Safety Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)

Studie E1910 Zusammenfassung der UE¹⁾	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147 n (%)	Arm D Chemotherapie N = 128 n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
<i>Personen mit mind. einem ...</i>			
Step 3			
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ²⁾	141 (95,9)	125 (97,7)	k. A. ³⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte (ergänzend) ⁴⁾⁵⁾	14 (9,5)	5 (3,9)	k. A. ³⁾
Step 4⁶⁾			
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ²⁾	71 (48,3)	59 (46,1)	k. A. ⁷⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte (ergänzend) ⁴⁾⁵⁾	k. A.	k. A.	k. A. ⁷⁾

¹⁾ Eine vollständige Erhebung war nur für UE CTCAE-Grad ≥ 3 und UE von Interesse vorgesehen, weshalb auf eine Darstellung aller UE und SUE verzichtet wird (siehe Abschnitt 2.3.4). Die Darstellung von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, erfolgt ergänzend, da für einen Abbruch der Studienmedikation u. a. ein höherer Schweregrad der UE definiert wurde.

²⁾ Für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurden nur UE des CTCAE-Grads 4 und 5 erfasst.

- ³⁾ Keine Angaben zu den medianen Behandlungszeiten. Inwiefern die für Step 3 post hoc berichteten RR geeignet sind, kann nicht beurteilt werden. Gemäß Modul 4 war für den Interventionsarm eine um 163 Tage (ca. 5,5 Monate) längere Behandlungsdauer vorgesehen.
- ⁴⁾ Ergänzende Darstellung, da keine vollständige Erhebung aller UE gemäß Studienprotokoll vorgesehen war. Die Darstellung von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, erfolgt ergänzend, da für einen Abbruch der Studienmedikation u. a. ein höherer Schweregrad der UE definiert wurde.
- ⁵⁾ Angaben, ob ein Abbruch der Studienmedikation bei Abbruch einer Komponente oder bei allen Komponenten der Chemotherapie erfolgte, konnten nicht identifiziert werden.
- ⁶⁾ In Step 4 haben 78 Personen (53,1 %) des Interventionsarms und 71 Personen (55,5 %) des Kontrollarms des Step 3 Safety Analysis Sets mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten.
- ⁷⁾ Für Step 4 wurden keine Effektschätzer berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse zu schweren UE der Studienphase Step 3 und in Tabelle 16 der Studienphase Step 4 der Studie E1910 bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) dargestellt.

Tabelle 15: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm, nach Systemorganklasse und Preferred Term, während Step 3; Studie E1910; Step 3 Safety Analysis Set (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)

Studie E1910 – Step 3¹⁾ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147 n (%)	Arm D Chemotherapie N = 128 n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems²⁾	58 (39,5)	73 (57,0)	k. A.³⁾
Anämie	44 (29,9)	54 (42,2)	k. A. ³⁾
Febrile Neutropenie	32 (21,8)	37 (28,9)	k. A. ³⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (12,2)	22 (17,2)	k. A.³⁾
Diarrhö	7 (4,8)	7 (5,5)	k. A. ³⁾
Übelkeit	8 (5,4)	2 (1,6)	k. A. ³⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (10,2)	7 (5,5)	k. A.³⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	42 (28,6)	31 (24,2)	k. A.³⁾
Sepsis	15 (10,2)	13 (10,2)	k. A. ³⁾
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	13 (8,8)	8 (6,3)	k. A. ³⁾

Studie E1910 – Step 3 ¹⁾ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147 n (%)	Arm D Chemotherapie N = 128 n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Untersuchungen	132 (89,8)	123 (96,1)	k. A.³⁾
Neutrophilenzahl erniedrigt	125 (85,0)	119 (93,0)	k. A. ³⁾
Thrombozytenzahl vermindert	102 (69,4)	101 (78,9)	k. A. ³⁾
Leukozytenzahl erniedrigt	74 (50,3)	81 (63,3)	k. A. ³⁾
Lymphozytenzahl erniedrigt	41 (27,9)	35 (27,3)	k. A. ³⁾
Alanin-Aminotransferase erhöht	9 (6,1)	8 (6,3)	k. A. ³⁾
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen²⁾	24 (16,3)	23 (18,0)	k. A.³⁾
Hyperglykämie	14 (9,5)	12 (9,4)	k. A. ³⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (6,1)	8 (6,3)	k. A.³⁾
Erkrankungen des Nervensystems	33 (22,4)	13 (10,2)	k. A.³⁾
Kopfschmerzen ⁴⁾	9 (6,1)	9 (7,0)	k. A. ³⁾
Psychische Erkrankungen	13 (8,8)	2 (1,6)	k. A.³⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (6,8)	8 (6,3)	k. A.³⁾
Vaskuläre Erkrankungen	19 (12,9)	11 (8,6)	k. A.³⁾
Bluthochdruck	12 (8,2)	4 (3,1)	k. A. ³⁾

¹⁾ Umfasst alle UE CTCAE-Grad ≥ 3 , die während Step 3 (Konsolidierungsphase) dokumentiert wurden, einschließlich der Behandlungszyklen mit Blinatumomab und der Konsolidierungstherapie alloHSZT, oder UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Step-3-Behandlung / Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind.

²⁾ Für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurden nur UE des CTCAE-Grads 4 und 5 erfasst.

³⁾ Keine Angaben zu den medianen Behandlungszeiten. Inwiefern die für Step 3 post hoc berichteten RR geeignet sind, kann nicht beurteilt werden. Gemäß Modul 4 war für den Interventionsarm eine um 163 Tage (ca. 5,5 Monate) längere Behandlungsdauer vorgesehen.

⁴⁾ UE von Interesse.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 16: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Inzidenz $\geq 5\%$ in mind. einem Studienarm, nach Systemorganklasse und Preferred Term, während Step 4; Studie E1910; Step 3 Safety Analysis Set – Erhaltungstherapie (Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)

Studie E1910 – Step 4¹⁾ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 78²⁾ n (%)	Arm D Chemotherapie N = 71²⁾ n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems³⁾	20 (25,6)	8 (11,3)	k. A.⁴⁾
Anämie	12 (15,4)	7 (9,9)	k. A. ⁴⁾
Febrile Neutropenie	10 (12,8)	3 (4,2)	k. A. ⁴⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (16,7)	5 (7,0)	k. A.⁴⁾
Abdominalschmerz	4 (5,1)	1 (1,4)	k. A. ⁴⁾
Stomatitis	4 (5,1)	1 (1,4)	k. A. ⁴⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (3,8)	4 (5,6)	k. A.⁴⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (26,9)	9 (12,7)	k. A.⁴⁾
Pneumonie	6 (7,7)	4 (5,6)	k. A. ⁴⁾
COVID-19	6 (7,7)	3 (4,2)	k. A. ⁴⁾
Harnwegsinfektion	5 (6,4)	0 (0)	k. A. ⁴⁾
Untersuchungen	64 (82,1)	54 (76,1)	k. A.⁴⁾
Neutrophilenzahl erniedrigt	51 (65,4)	43 (60,6)	k. A. ⁴⁾
Leukozytenzahl erniedrigt	26 (33,3)	27 (38,0)	k. A. ⁴⁾
Thrombozytenzahl vermindert	23 (29,5)	17 (23,9)	k. A. ⁴⁾
Alanin-Aminotransferase erhöht	18 (23,1)	16 (22,5)	k. A. ⁴⁾
Lymphozytenzahl erniedrigt	12 (15,4)	17 (23,9)	k. A. ⁴⁾
Aspartat-Aminotransferase erhöht	6 (7,7)	7 (9,9)	k. A. ⁴⁾
Bilirubin im Blut erhöht	3 (3,8)	10 (14,1)	k. A. ⁴⁾
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen³⁾	8 (10,3)	7 (9,9)	k. A.⁴⁾
Hyperglykämie	4 (5,1)	5 (7,0)	k. A. ⁴⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (6,4)	4 (5,6)	k. A.⁴⁾
Benigne, maligne und nicht näher spezifizierte Neoplasmen (inklusive Zysten und Polypen)	3 (3,8)	6 (8,5)	k. A.⁴⁾
Erkrankungen des Nervensystems	5 (6,4)	9 (12,7)	k. A.⁴⁾
Kopfschmerzen ⁵⁾	1 (1,3)	5 (7,0)	k. A. ⁴⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (9,0)	7 (9,9)	k. A.⁴⁾
Dyspnoe	2 (2,6)	4 (5,6)	k. A. ⁴⁾
Hypoxie	2 (2,6)	4 (5,6)	k. A. ⁴⁾
Vaskuläre Erkrankungen	6 (7,7)	6 (8,5)	k. A.⁴⁾
Bluthochdruck	3 (3,8)	4 (5,6)	k. A. ⁴⁾

- ¹⁾ Umfasst alle UE CTCAE-Grad ≥ 3 , die während Step 4 (Erhaltungstherapie) dokumentiert wurden, einschließlich der UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Step-4-Behandlung / Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind.
- ²⁾ Umfasst alle Personen des Step 3 Safety Analysis Sets, die mind. eine Dosis der Studienmedikation in Step 4 erhalten haben.
- ³⁾ Für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurden nur UE des CTCAE-Grads 4 und 5 erfasst.
- ⁴⁾ Für Step 4 wurden keine Effektschätzer berechnet.
- ⁵⁾ UE von Interesse.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von Interesse

In Tabelle 17 werden die UE von Interesse bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) für Step 3 dargestellt. Auf eine Darstellung der UE von Interesse für Step 4 wird verzichtet, da eine Behandlung mit Blinatumomab nur in Step 3 (Konsolidierungsphase) vorgesehen war.

*Tabelle 17: UE von Interesse; Studie E1910 – Step 3, Step 3 Safety Analysis Set
(Interimsdatenschnitt: 23.06.2023)*

Studie E1910 UE von Interesse¹⁾ SMQ Preferred Term	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147 n (%)	Arm D Chemotherapie N = 128 n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Jegliches UE von Interesse	98 (66,7)	49 (38,3)	k. A.²⁾
Zytokin-Freisetzungssyndrom (schmal)			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	23 (15,6)	0	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	6 (4,1)	0	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	0	k. A. ²⁾
Zytokin-Freisetzungssyndrom			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	23 (15,6)	0	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	6 (4,1)	0	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Medikationsfehler (breit)			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	0	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1 (0,7)	0	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	0	k. A. ²⁾
Fehlfunktion des Geräts			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	0	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1 (0,7)	0	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	0	k. A. ²⁾

Studie E1910 UE von Interesse ¹⁾ SMQ <i>Preferred Term</i>	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147 n (%)	Arm D Chemotherapie N = 128 n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Neurologische Ereignisse (schmal)			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	90 (61,2)	49 (38,3)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	42 (28,6)	14 (10,9)	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Kopfschmerzen			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	61 (41,5)	42 (32,8)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Tremor			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	30 (20,4)	5 (3,9)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Schwindel			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	9 (6,1)	4 (3,1)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Insomnie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	11 (7,5)	2 (1,6)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Angst			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	8 (5,4)	4 (3,1)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Aphasie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	9 (6,1)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Verwirrheitszustand			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	9 (6,1)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾

Studie E1910 UE von Interesse ¹⁾ SMQ <i>Preferred Term</i>	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147 n (%)	Arm D Chemotherapie N = 128 n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Synkope			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	5 (3,4)	3 (2,3)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Enzephalopathie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	5 (3,4)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Ataxie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	4 (2,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Kognitive Störung			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	4 (2,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Störung der Aufmerksamkeit			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	4 (2,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Dysgeusie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	4 (2,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Neurotoxizität			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	4 (2,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Depressive Bewusstseinslage			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (2,0)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾

Studie E1910 UE von Interesse ¹⁾ SMQ <i>Preferred Term</i>	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147 n (%)	Arm D Chemotherapie N = 128 n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Depression			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	2 (1,6)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Dysarthrie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (2,0)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Hypästhesie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (2,0)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Veränderungen des mentalen Zustandes			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (2,0)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Dysphonie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (1,4)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Gangstörung			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	1 (0,8)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Gedächtnisstörungen			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (1,4)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Parästhesie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (1,4)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾

Studie E1910 UE von Interesse ¹⁾ SMQ <i>Preferred Term</i>	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147 n (%)	Arm D Chemotherapie N = 128 n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Präsynkopen			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (1,4)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Krampfanfälle			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (1,4)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Tinnitus			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	1 (0,8)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Agitation			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Amnesie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Gedeihstörung			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0 (0)	1 (0,8)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Lethargie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Leukenzephalopathie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾

Studie E1910 UE von Interesse¹⁾ SMQ <i>Preferred Term</i>	Arm C Blinatumomab / Chemotherapie N = 147 <i>n (%)</i>	Arm D Chemotherapie N = 128 <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Orale Dysästhesie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0 (0)	1 (0,8)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Schlafapnoe-Syndrom			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Somnolenz			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Trismus			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0 (0)	1 (0,8)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
Schwindel			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (0,7)	0 (0)	k. A. ²⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾
SUE	k. A.	k. A.	k. A. ²⁾

¹⁾ In den Studienunterlagen des Dossiers wird der Begriff „events of interest“ bzw. „UE von Interesse“ verwendet.

²⁾ Keine Angaben zu den medianen Behandlungszeiten. Inwiefern die für Step 3 post hoc berichteten RR geeignet sind, kann nicht beurteilt werden. Gemäß Modul 4 war für den Interventionsarm eine um 163 Tage (ca. 5,5 Monate) längere Behandlungsdauer vorgesehen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

Blinatumomab (BLINCYTO®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. [9]

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung bei einem Körpergewicht ≥ 45 kg $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ für Tag 1–8 (1 Zyklus), bei einem Körpergewicht < 45 kg (KOF-basierte Daten) $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ (darf $28 \mu\text{g}/\text{Tag}$ nicht überschreiten). Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion, gefolgt von einem 14-tägigen (2-wöchigen) behandlungsfreien Intervall. Patientinnen und Patienten können bis zu 4 Zyklen des Wirkstoffs als Konsolidierungstherapie erhalten. [2]

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Blinatumomab basiert auf der noch laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Zulassungsstudie E1910, in der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter BCR/ABL-negativen B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen einer Konsolidierungstherapie eingeschlossen wurden. An der Studie konnten Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 30 und ≤ 70 Jahre teilnehmen. In beiden Behandlungsgruppen betrug das mittlere Alter ca. 50 Jahre. Da Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet ab 18 Jahren zugelassen ist, bildet die Studie nicht die Altersgruppe < 30 Jahre und > 70 Jahre ab. Gemäß „European Public Assessment Report“ (EPAR) werden in der laufenden „Golden Gate Studie“, einer randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie zu Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer B-Zell-Vorläufer-ALL, Personen ab 55 Jahren bzw. ab 40 Jahren mit bestimmten Komorbiditäten (u. a. Pankreatitis Grad 3 und 4, Diabetes Mellitus mit Endorganschaden) untersucht.

Es wurden > 90 % Teilnehmende aus den USA in die Studie eingeschlossen und keine Personen aus Europa bzw. Deutschland. Der pU nimmt Bezug auf das Register der „German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia“ (GMALL) als Nachweis der Übertragbarkeit der Patientenpopulation der Studie E1910 auf den deutschen Versorgungskontext. So seien die Angaben zu Geschlecht, Alter, ECOG-Status und CD20-Expression der im Register umfassten Population ($N = 259$) mit denen in Step 3 der Studie E1910 vergleichbar. Gemäß Modul 4 werden die in der DGHO-Leitlinie empfohlenen Wirkstoffe der Konsolidierungsphase [8] auch in der Studie E1910 angewandt. Zwar wurden keine Personen aus Deutschland bzw. dem europäischen Raum in die Studie aufgenommen, dennoch erscheint die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext möglich.

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die Studie E1910 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Blinatumomab-Monotherapie alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten BCR/ABL-negativen B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen einer Konsolidierungstherapie. Eine 1:1-Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Kriterien: „Alter“ (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), „MRD-Status nach Intensivierungs-Chemotherapie“ (positiv; negativ), „CD20-Status“ (positiv; negativ), „Rituximab-Anwendung“ (ja; nein), „Absicht, eine alloHSZT zu erhalten“ (geplant; nicht geplant).

Die Studie umfasst mehrere Studienphasen: Registrierungsphase (Step 0), Induktionsphase (Step 1), Intensivierungsphase (Step 2), Konsolidierungsphase (Step 3), Erhaltungsphase (Step 4). Blinatumomab wird gemäß Studienprotokoll ausschließlich in Step 3 eingesetzt. Um ab Step 1 in

die nächste Studienphase aufgenommen zu werden, mussten die Teilnehmenden eine CR oder CRI erreichen und einen ECOG-Status 0–2 aufweisen. In Step 3 wurden die Teilnehmenden in den Interventionsarm (8 Zyklen alternierend Blinatumomab und Chemotherapie) oder Kontrollarm (4 Zyklen Chemotherapie) randomisiert. Vor Randomisierung konnten die Patientinnen und Patienten einer alloHSZT zustimmen und diese im Interventionsarm nach dem 2. Zyklus bzw. auch nach dem 1. Zyklus Blinatumomab (und bis zu 2 Zyklen Chemotherapie) erhalten. Im Kontrollarm war eine alloHSZT nach Zyklus 3 noch möglich. Im Studienbericht wird neben dem Erhalt einer alloHSZT während der Konsolidierungsphase (Step 3) auch der Erhalt während der Erhaltungsphase (Step 4) angegeben. Die Durchführung lag im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals, wobei genaue risikoadaptierte Kriterien für die alloHSZT nicht beschrieben werden.

Während der Patientenrekrutierung wurden Änderungen im Protokoll vorgenommen. Mit Amendment 14 (23.05.2018) nach FDA-Zulassung für MRD-positive Personen (definiert als MRD-Status $\geq 0,01\%$ bzw. $\geq 10^{-4}$), ca. 4 Jahre nach Einschluss der ersten Person in Step 3, konnten diese ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen werden. Obwohl der Anteil bezogen auf das Step 3 Analysis Set (N = 286) mit 6,3 % gering ist, beträgt der Anteil an Personen 11,8 % im Interventionsarm (N = 152); bezogen auf die Gesamtzahl an MRD-positiven Personen (N = 62) wurden 29,0 % der Teilnehmenden in den Interventionsarm ohne Randomisierung eingeschlossen.

Mit Amendment 9 (13.03.2017), ca. 3 Jahre nach Einschluss der ersten Person in Step 3, wurden zusätzlich die Stratifizierungsfaktoren „Rituximab-Anwendung“ und „CD20-Status“ aufgenommen. Angaben dazu, wie viele Personen zuvor bereits eingeschlossen wurden, konnten nicht identifiziert werden. Jedoch wurden für beide Faktoren von ca. 38,0–41,0 % der Teilnehmenden keine Angaben erhoben, weshalb davon ausgegangen wird, dass es sich um den Anteil an Personen handelt, die vor dem Amendment in die Studie eingeschlossen wurden. Die randomisierte Zuteilung an sich wird hierdurch nicht weitergehend beeinträchtigt.

Es wurden die Daten des Interimsdatenschnitts vom 23.06.2023 eingereicht. In Step 1 wurden 488 Personen eingeschlossen, in Step 3 wurden insgesamt 286 Personen aufgenommen (Intervention: N = 152; Kontrolle: N = 134). Zum Datenschnitt hatte keine Person die Studie abgeschlossen. Im Kontrollarm haben 23 % mehr Personen (n = 63 (47 %)) die Studie abgebrochen als im Interventionsarm (n = 37 (24,3 %)). Als häufigster Grund wurde „Tod“ in beiden Behandlungsarmen aufgeführt (Intervention: n = 30 (19,7 %); Kontrolle: n = 53 (39,6 %)). Der Anteil an Personen, die die Studienmedikation abgebrochen haben, war im Kontrollarm um ca. 10 % höher gegenüber dem Interventionsarm. Die häufigsten Gründe waren „Krankheitsprogression“ (Intervention: n = 9 (5,9 %); Kontrolle: n = 21 (15,7 %)), gefolgt von „UE“ (Intervention: n = 14 (9,2 %); Kontrolle: n = 5 (3,7 %)) und „Andere Gründe“ (Intervention: n = 8 (5,3 %); Kontrolle: n = 13 (9,7 %)).

Es konnten keine Angaben zu Begleitmedikation, Folgetherapien und Protokollabweichungen für beide Behandlungsarme des Step 3 Analysis Set ab Step 3 identifiziert werden.

„Gesamtüberleben“ war als primärer Endpunkt definiert und wurde anhand der Personen ausgewertet, die nach Induktions- (Step 1) und Intensivierungsphase (Step 2) MRD-negativ (MRD-Status $< 0,01\%$) waren. Der pU zieht diese Studienpopulation im Dossier heran und stellt ergänzend Analysen anhand aller in Step 3 aufgenommen Personen dar (N = 286; Step 3 Analysis Set), unabhängig vom MRD-Status. Analysen zum Gesamtüberleben und zum rezidivfreien Überleben anhand aller in Step 3 aufgenommenen Personen wurden post hoc auf Wunsch der FDA durchgeführt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Step 3 Analysis Sets bzw. des Step 3 Safety Analysis Sets dargestellt, da diese Populationen dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen.

Studienmedikation

Im Studienverlauf reduzierte sich im Interventionsarm der Anteil an Personen, die eine Behandlung mit Blinatumomab anfangen, von Zyklus 1 von 100 % bis Zyklus 4 auf 50,3 % (siehe Tabelle 11). Gemäß Protokoll war die Gabe von 4 Zyklen Blinatumomab vorgesehen. Inwiefern der Erhalt einer alloHSZT oder andere Gründe, wie UE, einen Einfluss auf die reduzierte Anzahl an Blinatumomab-Zyklen hatte, ist unklar.

25,4 % Personen des Kontrollarms haben außerhalb des Protokolls Blinatumomab erhalten. Während der Studie war eine Behandlung mit Blinatumomab im Kontrollarm nicht vorgesehen. Angaben zu den Gründen und dem Zeitpunkt konnten nicht identifiziert werden.

Der Anteil an Personen, der tatsächlich eine alloHSZT erhalten hat, war mit ca. 32,2 % zwischen beiden Studienarmen vergleichbar und entspricht ungefähr dem Anteil von ca. 37,0 % der Teilnehmenden, die zu Beginn von Step 3 die Absicht zum Erhalt einer alloHSZT abgegeben haben. Ca. 20–24 % der Teilnehmenden erhielten diese gemäß den Vorgaben des Protokolls in beiden Behandlungsarmen. Angaben zur medianen Zeit bis zur alloHSZT konnten nicht identifiziert werden.

Es konnten keine Angaben zu Begleitmedikation, Folgetherapien und Protokollabweichungen für das Step 3 Analysis Set für jeweils beide Behandlungsarme identifiziert werden. Angaben zur medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer für die Studienphasen Step 3 und Step 4 bzw. bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) sowie eine zusammenfassende Darstellung von Expositionsdaten (u. a. Anzahl durchgeführter Behandlungszyklen) liegen nicht vor.

Studienpopulation

Für das Step 3 Analysis Set wurden Imbalancen hinsichtlich der MRD-Positivität (Intervention: n = 40 (26,3 %); Kontrolle: n = 23 (17,2 %)) beobachtet, aufgrund des Einschlusses von MRD-positiven Personen ohne Randomisierung in den Blinatumomab-Arm ab Amendment 14 (23.05.2018). Für die gesamte Population von Step 3 zeigen sich in weiteren Baseline-Charakteristika keine größeren Imbalancen. Lediglich für „Knochenmarkbeteiligung“ zeigen sich Auffälligkeiten bei MRD-positiven Personen (N = 62): Der Anteil der Personen mit Knochenmarkbeteiligung war im Interventionsarm um ca. 13 % höher als im Kontrollarm, während der Unterschied bei Personen ohne Knochenmarkbeteiligung bei ca. 20 % lag (Intervention: n = 30 (75,0 %); Kontrolle: n = 21 (95,5 %)). Bei den MRD-negativen Personen (N = 224) war der Anteil an Personen mit/ohne Knochenmarkbeteiligung zwischen den Behandlungsarmen hingegen vergleichbar.

Bei den Studien-/Patientencharakteristika konnten z. T. geringfügig unterschiedliche Angaben bezüglich der Anzahl an Personen mit MRD-Positivität bzw. mit Erhalt einer alloHSZT außerhalb des Protokolls beobachtet werden. Zum positiven MRD-Status zu Baseline von Step 3 wird im Studienbericht für den Kontrollarm überwiegend eine Anzahl von 62 Personen berichtet; bei den Baseline-Charakteristika zu Step 3 wird aber auch eine Anzahl von 63 Personen mit positivem MRD-Status angegeben. Bezüglich „Erhalt einer alloHSZT“ ergibt für beide Behandlungsgruppen die Anzahl an gemäß Protokoll und außerhalb des Protokolls durchgeführten alloHSZT nicht die Gesamtzahl an alloHSZT; die Angaben unterscheiden sich in beiden Behandlungsarmen um jeweils eine Person.

Bei der Studie E1910 wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Mit Amendment 14 (23.05.2018), ca. 4 Jahre nach Einschluss der ersten Person in Step 3, wurden 18 MRD-positiven Personen ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen. Es ist unklar, zu welcher Verzerrung die aufgehobene Randomisierung der MRD-positiven Personen führt. Zwar wurden insgesamt nur ca. 6,4 % der Teilnehmenden im Step 3 Analysis Set ohne Randomisierung in den Interventionsarm eingeschlossen, aber bezogen auf den Interventionsarm beträgt der Anteil 11,8 % bzw. bezogen auf

die MRD-positiven Personen 29,0 %. Bei MRD-positiven Personen wurden in den Interventionsarm ca. 13 % mehr Personen mit Knochenmarkbeteiligung bzw. ca. 20 % weniger Personen ohne Knochenmarkbeteiligung eingeschlossen als im Kontrollarm. Eine Knochenmarkbeteiligung kann für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium sprechen. Zudem fehlen Angaben zu Studiencharakteristika (Folgetherapien, Begleitmedikation, Protokollverletzungen, mediane Behandlungs- und Beobachtungszeiten). Hinzu kommen Unsicherheiten aufgrund der Gabe von Blinatumomab außerhalb des Protokolls bei 25,4 % der Personen des Kontrollarms.

UE wurden nicht vollständig erhoben, weshalb das Nutzen-Schaden-Verhältnis nicht abschließend abgeschätzt werden kann. Eine Erhebung der Lebensqualität war nicht vorgesehen.

4.2 Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden die auf Wunsch der FDA post hoc durchgeführten Überlebenszeitanalysen anhand des Step 3 Analysis Sets bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) eingereicht. Die mediane Zeit bis zur Zensierung war in beiden Behandlungsarmen bei 4,5 Jahren.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab und Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor (HR: 0,47 (95%-KI: [0,30; 0,74])). Bis zum Datenschnitt verstarben 30 Personen (19,7 %) im Interventionsarm und 53 (39,6 %) im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht.

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren „Alter“ (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), „CD20-Status“ (positiv; negativ; nicht erhoben), „Rituximab-Anwendung“ (ja; nein; nicht erhoben) und „Absicht, eine alloHSZT zu erhalten“ (ja; nein) berechnet. Eine Adjustierung für den ursprünglichen Stratifizierungsfaktor „MRD-positiv“ (ja; nein) erfolgte nicht. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen, z. B. bei der eine Adjustierung anhand des MRD-Status erfolgte, eingereicht. Jedoch sind die Effektschätzer für MRD-positive und MRD-negative Personen und für das Step 3 Analysis Set vergleichbar. Lediglich für MRD-positive Personen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Es wird hierbei von einem geringen Einfluss auf das Verzerrungspotential ausgegangen.

Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch angesehen, aufgrund der Blinatumomab-Gabe bei 25 % der Personen im Kontrollarm außerhalb des Protokolls und den fehlenden Angaben zu den Gründen und dem Zeitpunkt der Blinatumomab-Gabe sowie aufgrund fehlender Angaben zu Protokollverletzungen, Folgetherapien und Begleitmedikation.

4.3 Morbidität

Für die Kategorie „Morbidität“ wurde lediglich der Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ erhoben, der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt wird. Es bestehen Unsicherheiten, inwieweit das kurative Behandlungsziel bereits nach der Intensivierungstherapie und vor Erhalt der Konsolidierungsphase als erreicht angesehen wird. Der Stellenwert einer alloHSZT in der offenen Studie ohne festgelegte Kriterien, wie sie in Leitlinien beschrieben werden, ist ebenfalls unklar (siehe auch Abschnitt 2.3.2).

Für den Endpunkt wurden die auf Wunsch der FDA post hoc durchgeführten Überlebenszeitanalysen anhand des Step 3 Analysis Set bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) durchgeführt. Die mediane Zeit bis zur Zensierung war in beiden Behandlungsarmen bei 4,5 Jahren.

Für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Blinatumomab alternierend mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie vor (HR: 0,53 (95%-KI: [0,35; 0,81])). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht.

Die Limitationen zum Endpunkt entsprechen denen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ (siehe Kapitel 4.2).

Das Verzerrungspotential wird aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen als hoch angesehen.

4.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

4.5 Sicherheit

Es liegen Daten bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023) für Step 3 und Step 4 vor. Da eine vollständige Datenerhebung nur für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), mit Ausnahme der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, bei denen nur UE des CTCAE-Grads 4 und 5 erfasst wurden, sowie für UE von Interesse vorgesehen war, werden nur diese für Step 3 dargestellt. Auf eine Darstellung der UE von Interesse für Step 4 wird verzichtet, da Blinatumomab nur während Step 3 verabreicht wurde.

Gemäß SAP war eine deskriptive Auswertung für das Step 3 Safety Analysis Set beschrieben. Der pU reicht post hoc durchgeführte Analysen zum RR für Step 3 ein, nicht aber für Step 4. Gemäß pU war für den Interventionsarm eine um ca. 163 Tage (ca. 5,5 Monate) längere Behandlung in Step 3 vorgesehen. Angaben zu medianen Behandlungs- und Beobachtungszeiten für beide Studienphasen liegen nicht vor. Es ist fraglich, inwieweit die Darstellung der RR als Effektschätzer für Step 3 adäquat ist. Auf eine Darstellung wird daher verzichtet. Effektschätzer für Step 4 wurden mit dem Dossier nicht eingereicht.

Das Verzerrungspotential kann nicht beurteilt werden. Es fehlen Angaben zu den medianen Behandlungs- und Beobachtungszeiten für Step 3 und Step 4. Inwieweit die post hoc berechneten Effektschätzer (RR) für Step 3 geeignet sind, kann nicht beurteilt werden. Für Step 4 liegen nur deskriptive Analysen vor. Zudem wurden UE nicht vollständig erhoben.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Blinatumomab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Die Nutzenbewertung von Blinatumomab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie E1910, einer randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer alternierenden Blinatumomab-Monotherapie und Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen einer Konsolidierungstherapie.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Blinatumomab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ($\uparrow$) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ($\downarrow$) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ($\leftrightarrow$) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden Zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie E1910 ab Step 3 bis zum Interimsdatenschnitt (23.06.2023)

Studie E1910 Darstellung der Ergebnisse	Step 3 – Arm C Blinatumomab / Chemotherapie ¹⁾ N = 152		Step 3 – Arm D Chemotherapie ²⁾ N = 134		Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
Mortalität						
	N ³⁾	Mediane Zeit bis Ereignis (Jahre) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	N ³⁾	Mediane Zeit bis Ereignis (Jahre) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁴⁾	
Gesamtüberleben ⁵⁾	152	n. a. 30 (19,7)	134	n. a. [4,2; n. a.] 53 (39,6)	0,47 [0,30; 0,74]; < 0,001	↑
Morbidität						
Rezidivfreies Überleben ⁶⁾	152	n. a. 36 (23,7)	134	n. a. [3,7; n. a.] 56 (41,8)	0,53 [0,35, 0,81]; 0,003	↑
Sicherheit ⁷⁾						
	N ⁸⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ⁸⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Step 3 – UE CTCAE-Grad ≥ 3	147	141 (95,9)	128	125 (97,7)	k. A. ⁹⁾	n. b.
Step 4 – UE CTCAE-Grad ≥ 3	147	71 (48,3)	128	59 (46,1)	k. A. ¹⁰⁾	n. b.

¹⁾ Ab Step 3 wurden die Teilnehmenden, u. a. stratifiziert nach „MRD-Status“ (positiv: $\geq$ 0,01 %; negativ: $<$ 0,01 %) in die Behandlungsarme randomisiert. Mit Amendment 14 (23.05.2018), nach FDA-Zulassung von Blinatumomab bei MRD-positiven Personen, war eine Randomisierung nur bei MRD-negativen Personen beschrieben. MRD-positive Personen (n = 18) konnten umgehend in den Interventionsarm eingeschlossen werden.

-
- ²⁾ Außerhalb des Protokolls haben 34 Personen (25,4 %) des Kontrollarms Blinatumomab erhalten. Weitere Angaben zu den Gründen oder dem Zeitpunkt konnten nicht identifiziert werden.
- ³⁾ Step 3 Analysis Set. Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.
- ⁴⁾ Post hoc berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren „Alter“ (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), „CD20-Status“ (positiv; negativ; nicht erhoben), Rituximab-Anwendung (ja; nein; nicht erhoben) und „Absicht, eine alloHSZT zu erhalten“ (ja; nein). Eine Adjustierung für den ursprünglichen Stratifizierungsfaktor „MRD-positiv“ (ja; nein) erfolgte nicht.
- ⁵⁾ Als Ereignis gingen alle Todesfälle in die Analyse ein, unabhängig von der Ursache.
- ⁶⁾ Als Ereignis gingen Rezidive oder Todesfälle in die Analyse ein, unabhängig von der Ursache.
- ⁷⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.
- ⁸⁾ Step 3 Safety Analysis Set.
- ⁹⁾ Der pU reicht mit dem Dossier post hoc berechnete Effektschätzer (RR) für Step 3 ein. Vom Studienprotokoll ist für Step 3 im Interventionsarm eine um 163 Tage (ca. 5,5 Monate) längere Behandlung vorgesehen. Es wurden jedoch keine medianen Behandlungszeiten eingereicht. Auf eine Darstellung der RR wird daher verzichtet.
- ¹⁰⁾ Keine Effektschätzer berechnet.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDA: U. S. Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht bewertbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Acute lymphoblastic leukemia in adults; version 3 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2023. [Zugriff: 14.05.2025]. (Clinical practice guideline LYHE-005). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe005-all.pdf>.
2. **Amgen.** Blincyto 38,5 µg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2025. Frankfurt/Main [Zugriff: 06.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Blinatumomab (Blincyto), Modul 4 F: Anhang 4-G; Zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter und Säuglingen mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL [unveröffentlicht]. 18.02.2025.
4. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 F: Blinatumomab (Blincyto), Zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter und Säuglingen mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 18.02.2025.
5. **Amgen.** A phase 3 randomized trial of blinatumomab (IND117467, NSC765986) for newly diagnosed BCR-ABL negative B lineage acute lymphoblastic leukemia in adults; 20129152, clinical study report [unveröffentlicht]. 18.10.2023.
6. **Amgen.** A phase 3 randomized trial of blinatumomab (IND117467, NSC765986) for newly diagnosed BCR-ABL negative B lineage acute lymphoblastic leukemia in adults; 20129152, clinical study report, appendix 16.1.1 [unveröffentlicht]. 14.02.2023.
7. **Amgen.** A phase 3 randomized trial of blinatumomab (IND117467, NSC765986) for newly diagnosed BCR-ABL negative B lineage acute lymphoblastic leukemia in adults; 20129152, statistical analysis plan 2.0 [unveröffentlicht]. 20.04.2023.
8. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Akute Lymphatische Leukämie (ALL); [online]. Stand: 05.2022. Berlin (GER): DGHO; 2022. [Zugriff: 22.05.2025]. (Onkopedia Leitlinien). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@guideline/html/index.html>.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Blincyto (Blinatumomab): European public assessment report EMEA/H/C/003731/0000 [online]. 07.12.2015. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 06.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blincyto-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute lymphoblastic leukemia, version 3.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 13.01.2025]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.