

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

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

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

**Wirkstoff: Blinatumomab (AWG B)**

Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2019

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	7
1 Einführung .....	8
2 Nutzenbewertung .....	9
2.1 Fragestellung.....	9
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	9
2.3 Liste der vorgelegten und verwendeten Quellen .....	10
2.4 Studiencharakteristika .....	13
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	21
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	21
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte .....	23
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	33
2.5.4 Statistische Methoden.....	33
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	35
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	35
2.6.2 Mortalität.....	40
2.6.3 Morbidität.....	41
2.6.4 Lebensqualität.....	43
2.6.5 Sicherheit .....	43
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	48
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Blinatumomab.....	48
3.2 Design und Methodik der Studien .....	48
3.3 Wirksamkeit .....	51
3.4 Lebensqualität .....	52
3.5 Sicherheit.....	52
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	54
5 Zusammenfassung der Bewertung .....	55
Referenzen .....	56

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie MT103-205	14
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention in der Phase II der Studie MT103-205	19
Tabelle 3:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie MT103-205	21
Tabelle 4:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	23
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	24
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit	29
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MT103-205	33
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben zur Studie MT103-205 zum Abschluss der Studie (24.05.2016)	35
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MT103-205 zu Baseline	37
Tabelle 10:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie MT103-205 zu Studienende 24.05.2016	40
Tabelle 11:	Ergebnisse zum primären Endpunkt Komplettremission <sup>1)</sup> innerhalb der ersten 2 Therapiezyklen mit Blinatumomab in der Studie MT103-205 zum Datenschnitt 12.01.2015	41
Tabelle 12:	Ergebnisse zum Endpunkt Erreichen MRD-Remission innerhalb der ersten zwei Therapiezyklen mit Blinatumomab in der Studie MT103-205 zum Datenschnitt 12.01.2015	42
Tabelle 13:	Zusammenfassung der UE in der Studie MT103-205, Therapiebeginn bis 30 Tage nach Therapieende (Core-Study) <sup>1)</sup> , Datenschnitt 12.01.2015	43
Tabelle 14:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie MT103-205 Therapiebeginn bis 30 Tage nach Therapieende (Core-Study) <sup>1)</sup> , Datenschnitt 12.01.2015	44
Tabelle 15:	UE NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie MT103-205 Therapiebeginn bis 30 Tage nach Therapieende (Core-Study) <sup>1)</sup> , Datenschnitt 12.01.2015	46
Tabelle 16:	SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie MT103-205 Therapiebeginn bis 30 Tage nach Therapieende (Core-Study) <sup>1)</sup> , Datenschnitt 12.01.2015	47
Tabelle 17:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MT103-205	55

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Geplantes Studiendesign der Studie MT103-205.....	18
Abbildung 2: Dosierung von Blinatumomab gemäß Fachinformation.....	21
Abbildung 3: Patientenfluss der Studie MT103-205 .....	36
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie MT103-205 zum Studienende (24.05.2016), FAS-Population .....	40

## Abkürzungsverzeichnis

ADA	Anti-Drug-Antibody
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloSZT	Allogene Stammzelltherapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
CR	Complete remission (Komplettremission)
CRF	Case report form (Fallberichtsbogen)
CRh	Komplettremission mit partieller Erholung des peripheren Blutbildes
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft versus Host Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRD	Minimal residual disease (minimale Resterkrankung)
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCI-CTCAE	NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PCR	Polymerase-chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PSA	Propensity-Score-Analyse
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RFS	Relapse-free Survival (rezidivfreies Überleben)
r/r	Rezidiert/refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch

SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltherapie
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

## 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.

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

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

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

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Einführung

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, die durch einen rapiden Krankheitsverlauf und eine hohe Sterblichkeit gekennzeichnet ist. Lymphatische Leukämien, darunter auch die ALL, stellen die häufigste Krebserkrankung bei den unter 15-Jährigen in Deutschland dar [21,25]. Die Inzidenz lymphatischer Leukämien in Deutschland beträgt 4,4 Fälle pro 100.000 Kindern unter 15 Jahren. Neuerkrankungsraten zur ALL bei Kindern und Jugendlichen liegen für Deutschland nicht vor.

Charakteristisch für die ALL ist die unkontrollierte Proliferation früher lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark, deren Ausreifung auf einer bestimmten Differenzierungsebene blockiert ist. Die leukämischen Blasten verdrängen das normale blutbildende Knochenmark, wodurch es zu Zytopenien der Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten mit entsprechenden Folgeerkrankungen (Anämie, Blutungs- und Infektionsneigung) kommt [27,32].

Die in Deutschland für die klinische Praxis gebräuchliche Klassifikation der ALL ist die an immunologischen Subtypen orientierte Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [22,32]. Sie unterscheidet die ALL-Typen (B-Zell, T-Zell) und -Subtypen basierend auf den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, von denen die entarteten Zellen abstammen. Diese Abstammung wird als Immunphänotyp durch die durchflusszytometrische Bestimmung charakteristischer Zelloberflächenmarker nachgewiesen. Die B-Linien-ALL wird unterteilt in B-Vorläuferzell-ALL und reife B-ALL.

Das klinische Bild der ALL ist zum einen von den Auswirkungen der Panzytopenie, zum anderen durch den Befall von Organen mit lymphatischen Blasten bestimmt. Dabei sind Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie häufiger für die initiale Symptomatik (Belastungsdyspnoe, Fatigue, Infektionen, Blutungen) verantwortlich als die durch direkte Leukämiezellinfiltration verursachten Veränderungen (z. B. Gingivahyperplasie, Hepato-/Splenomegalie, variable neurologische Symptomatik bei Meningeosis leucaemica). Aufgrund der schnellen Vermehrung der Blasten entwickeln sich die Krankheitssymptome häufig binnen Tagen und gehen mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einher [22].

Der Behandlungsstandard bei der rezidierten oder refraktären (r/r) ALL bei Erwachsenen ist eine Chemotherapie, die sich an verschiedenen Merkmalen der ALL orientiert und subgruppenspezifisch festgelegt wird. Als Behandlungsziel wird in Leitlinien das Erreichen einer kompletten Remission mit anschließender Stammzelltransplantation (SZT) beschrieben [22].

### **Wirkstoff Blinatumomab**

Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper gegen die Oberflächenproteine CD19 und CD3. CD3 ist Teil des T-Zell-Rezeptors, während CD19 auf der Oberfläche von Blasten bei B-Vorläuferzell-ALL exprimiert wird. Durch die gleichzeitige Bindung an beide Antigene werden CD3-positive T-Zellen in direkter Nachbarschaft zu den ALL-Blasten aktiviert und vermitteln deren Zerstörung.



## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Blinatumomab (BLINCYTO<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- BLINCYTO<sup>®</sup> wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläuferzell-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

#### Pivotalstudie gemäß EPAR [19]

- MT103-205: „A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)“

#### Supportive Studien gemäß EPAR [19]

- 20130320: „An Open-Label, Multi-center, Expanded Access Protocol of Blinatumomab for the Treatment of Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Rialto Study)“
- Andere Studien in r/r pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit ALL, die keine Informationen zur Wirksamkeit liefern:
  - 20120215: „A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Adaptive Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)“
  - AALL1331: „Risk-Stratified Randomized Phase 3 Testing of Blinatumomab in First Relapse of Childhood B-Lymphoblastic Leukaemia (B-ALL)“
  - 20130265: „A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study)“
  - 120521: „Model-Based Meta-Analysis of Hematological Remission and Overall Survival among Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Philadelphia Negative B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia“
  - 20120299: „A Retrospective Pooled Analysis of Pediatric Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia“

- 20140228: „A retrospective cohort study of re-induction treatment outcome among pediatric patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL)“
- Propensity score matching 20120299 und 20140228 mit MT103-205: “Propensity Score Analysis of Overall Survival and Hematological Complete Remission among Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia”

### 2.3 Liste der vorgelegten und verwendeten Quellen

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

- Studien zu Blinatumomab:
  - Studie MT103-205 [16]
  - Studie 00103311 (TOWER) [10]
  - Studie 20130320 [7]
  - Studie 20130265 [9]
  - Studie 20120215 [12]
  - Studie COG 1331 [15]
  - Studie MT103-211 [8]
- Unterlagen zu historischen Vergleichspopulationen
  - Studie 20120310 [1]
  - Studie 120521 [6]
  - Studie 20120299 [14]
  - Studie 20140228 [13]
  - Propensity Score Matching 20120299 und 20140228 mit MT103-205 [11]

Für die Nutzenbewertung von Blinatumomab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Blinatumomab [3,4,5]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [19]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie MT103-205 [16]
- Stackelberg et al. 2016: „Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia“ [34]

Die folgenden vom pU vorgelegten Studien zu Blinatumomab wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt: Studie 20120215, Studie COG 1331, Studie MT103-211, Studie 20130320, Studie 20130265 und Studie TOWER (00103311).

Für die Studien 20120215 und COG 1331 bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-ALL liegen lediglich Studienprotokolle, aber noch keine Studienberichte oder andere Ergebnisberichte vor. Die Studie MT103-211 berücksichtigt erwachsene Patienten und Patientinnen, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst sind. Die Studie 20130320 untersucht zwar pädiatrische Populationen, die vom AWG umfasst sind, jedoch zeigen sich für die in der Studie 20130320 verwendete (Start)Dosierung Abweichungen von der Fachinformation [2].

Patienten und Patientinnen wurden in Abhängigkeit des Blastenanteils im Knochenmark zu Baseline ( $\geq 25\%$  vs.  $< 25\%$ ) und nicht wie laut Fachinformation in Abhängigkeit vom Körpergewicht mit unterschiedlichen Startdosen behandelt. Darüber hinaus waren zum Zeitpunkt des ungeplanten Datenschnitts lediglich 20 der geplanten 100 Patientinnen und Patienten rekrutiert. Angaben zur mittleren oder medianen Nachbeobachtungszeit sind dem verkürzten Studienbericht nicht zu entnehmen, aber aus dem Einschlussdatum (29. Januar 2015) des 1. Patienten / der 1. Patientin und dem Datenschnitt zum 20. August 2015 ergibt sich eine Maximalbeobachtungsdauer von weniger als 7 Monaten. Für einen Großteil der Population könnte die Nachbeobachtungsdauer deutlich kürzer sein. Im SAP war keine Interimsanalyse der Studie geplant. Zwischenanalysen zur Sicherheit konnten alle 6 Monate bzw. je nach Forderung seitens der Zulassungsbehörden erfolgen. Zwischenanalysen zur Wirksamkeit, wie sie im verkürzten Studienbericht vom 3. Dezember 2015 dargestellt sind, waren jedoch gemäß SAP nicht vorgesehen. In der Gesamtschau ist die Studie aufgrund der Dosierung, die nicht fachinformationskonform erfolgte, und der ungeplanten Interimsanalyse, die zu einem sehr frühen Stadium im Studienverlauf stattfand, nicht geeignet, um daraus für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse abzuleiten.

Bei der Studie 20130265 handelt es sich um eine Dosis-Findungs-Studie der Phase Ib/II, in der japanische pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Zell-ALL untersucht wurden. In der Interimsanalyse werden Ergebnisse zu Ansprechen, Pharmakokinetik und Sicherheit der Phase Ib von 9 Kindern präsentiert, die das vorliegende Anwendungsgebiet erfüllten und mit Blinatumomab behandelt wurden. Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung sind den Unterlagen nicht zu entnehmen, aber das Einschlussdatum (17. Februar 2016) und der vorgelegte Datenschnitt (19. Dezember 2016) legen nahe, dass die Nachbeobachtungszeit maximal 10 von angestrebten 24 Monaten betragen kann. Die Rekrutierung der Studie dauert an und es ist angestrebt, bis zu 18 Kinder und Jugendliche in der Phase Ib zu untersuchen. Für die Phase Ib wurden weder eine Fallzahlplanung vorgenommen noch Studienhypothesen formuliert. Kriterien für die Durchführung der vorgelegten Interimsanalyse gehen nicht aus den Unterlagen hervor und die Rekrutierung und Nachbeobachtung der Studienphase Ib dauert zum Zeitpunkt des Datenschnitts an. Darüber hinaus werden in der Studie ausschließlich japanische Patientinnen und Patienten untersucht und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist unklar. Insbesondere die fragliche Relevanz der Studie für den deutschen Versorgungskontext, aber auch der limitierte Stichprobenumfang führen in der Gesamtschau dazu, dass die Studie als nicht geeignet erachtet wird, um für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse abzuleiten.

In der vom pU vorgelegten unverblindeten randomisierten, kontrollierten Studie TOWER (00103311) wurde Blinatumomab im Vergleich zur Standard-of-Care-Chemotherapie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Im Herstellerdossier wird diese Studie zum Evidenztransfer von erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten mit B-Zell-ALL herangezogen. Diesem Vorgehen wird in der Nutzenbewertung nicht gefolgt, da die europäische Zulassung von Blinatumomab bei Kindern und Jugendlichen ausschließlich auf Evidenz mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten beruht [19]. Die Berücksichtigung eines Evidenztransfers im Rahmen des Zulassungsverfahrens wird als notwendiges Kriterium für die Berücksichtigung des Evidenztransfers in der Nutzenbewertung erachtet. Darüber hinaus wurden weitere Limitationen des Evidenztransfers identifiziert, welche im Kapitel 3 dargelegt und diskutiert werden.

Neben den Studien zur Untersuchung von Blinatumomab in verschiedenen Patientenpopulationen legt der pU 4 Studien mit historischen Kontrollpopulationen vor [1,6,13,14]. Die historische Kontrollpopulation 20120310 umfasst Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläuferzell-ALL und ist vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst. Eine weitere historische Kontrolle (Studie 120521) ist eine Meta-Analyse existierender (Salvage)therapien der ALL basierend auf 62 Studien, die zwischen 1995 und 2013 publiziert und mittels einer systematischen Suche identifiziert wurden. Von diesen 62 Studien beinhalteten 38 Studien Ergebnisse zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Die eingeschlossenen Studien wurden nur knapp hinsichtlich Stichprobenumfang, Studiendesign und der betrachteten Endpunkte (Komplettremission, ereignisfreiem Überleben und Gesamtüberleben) dargestellt. Eine Charakterisierung der Patientenpopulationen bezüglich prognostischer Faktoren, Krankheitscharakteristika oder demographischer Faktoren ist nicht vorhanden. Eine Definition, welche Therapien in der Meta-Analyse berücksichtigt werden sollten, ist den Studienunterlagen ebenfalls nicht zu entnehmen. Zudem erfolgte keine Qualitätsbewertung der Studien, sodass wahrscheinlich Studien unterschiedlicher Aussagesicherheit und Verzerrungsrisiken zusammengefasst wurden. Darüber hinaus ist unklar, ob den in der Meta-Analyse zusammengefassten Studien die gleichen Operationalisierungen der Endpunkte vorausgingen und ob die Nachbeobachtungszeit vergleichbar war. Basierend auf den ausgeführten Limitationen ist eine Homogenitätsannahme bzgl. der Patientenpopulationen zur Durchführung einer Meta-Analyse nicht hinreichend belegt. Aus dem Studienbericht ist zu entnehmen, dass für alle untersuchten Endpunkte die Heterogenität zwischen den Studien hoch ist und auch eine nachträgliche Adjustierung der Unterschiede zwischen den Studien nur wenig zur Reduktion der Heterogenität beiträgt. Eine Ableitung unverzerrter Schätzer erscheint demnach nicht möglich, da relevante Einflussfaktoren nicht berücksichtigt werden konnten und/oder heterogene Patientenpopulationen zusammengefasst wurden. Selbst wenn die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse erfüllt wären, wäre aufgrund der fehlenden Angaben zu Patienten- und Studiencharakteristika die Vergleichbarkeit mit der Population der Studie MT103-205 nicht abschließend bewertbar.

Die Studien 20120299 und 20140228 umfassen historische Kontrollpopulationen aus klinischen Studienzentren in Europa bzw. Nordamerika, die mit verfügbaren (Salvage)therapien behandelt wurden und Informationen zu Komplettremission, Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und alloSZT aufwiesen. Die Studienpopulationen entsprechen bezüglich Rezidiv- und Refraktärstatus zwar dem vorliegenden Anwendungsgebiet, wesentliche weitere Informationen für eine Vergleichbarkeit mit der Studie MT103-205 fehlen jedoch. Für beide historischen Kontrollpopulationen ist weder der Auswahlprozess der Register bzw. Studienzentren noch die betreffende Quellpopulation oder Ein- und Ausschlusskriterien der Register und Studienzentren beschrieben. Es wird argumentiert, dass ein Selektionsbias unwahrscheinlich sei, jedoch werden keine weiteren Informationen oder deskriptiven Analysen präsentiert, die diese Aussage stützen. Im Gegenteil, es wird dargelegt, dass es sich bei einigen der Studienzentren um Referenzzentren handelt. Bei einem Referenzzentrum ist nicht davon auszugehen, dass ein repräsentatives Patientenkollektiv im vorliegenden Anwendungsgebiet vorstellig wird, da möglicherweise Patientinnen und Patienten mit schwererem Krankheitsverlauf oder fortgeschrittener Erkrankung häufiger Referenzzentren aufsuchen. Dies könnte eine Verzerrung der Endpunkte Komplettremission oder Gesamtüberleben zur Folge haben. Hinsichtlich der Informationsbeschaffung und Datenanalyse sind Qualitätssicherungsmaßnahmen und Definitionen, z. B. standardisierte Extraktion von Primärdaten aus Patientenakten, konsistente Operationalisierung von Endpunkten oder Diagnostik der B-Vorläuferzell-ALL nicht beschrieben.

Mit Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Komplettremission ist zu bedenken, dass die intensiverte Nachbeobachtung, wie sie in der Studie MT103-205 erfolgte, einen Einfluss auf die vergleichenden Analysen haben könnte. Die Nachbeobachtung zur Komplettremission ist im klinischen Alltag möglicherweise weniger intensiv, sodass ein Vergleich im Endpunkt Komplettremission möglicherweise nicht valide ist. Angaben zur Art und Dauer der Vortherapie sowie insbesondere zur Art und Dauer der für die Datenanalyse relevanten Therapie sind den Studienberichten zu den historischen Kontrollen nicht zu entnehmen. Darüber hinaus liegen keine Angaben zum Ausmaß der fehlenden Werte bzw. zum Umgang mit fehlenden Werten vor. In der Gesamtschau sind die vorliegenden Informationen nicht ausreichend, um die Vergleichbarkeit der historischen Kontrollpopulationen der Studien 20120299 und 20140228 mit der Studienpopulation der Studie MT103-205 bewerten zu können. Hinsichtlich der vorliegenden Informationen, wie Krankheitscharakteristika, gelangt der pU zur Einschätzung, dass wesentliche Unterschiede zwischen der Studie MT103-205 und den historischen Kontrollpopulationen bestehen. Diese zeigen sich insbesondere in den Anteilen von Patientinnen und Patienten, die ein zweites Rezidiv oder Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) aufwiesen bzw. therapierefraktär waren und in der Zeit seit der vorangegangenen Therapie bzw. alloSZT. Daraus schlussfolgert der pU, dass ein Adjustierungsverfahren zur Angleichung der Patientenpopulationen notwendig sei. Vor diesem Hintergrund wurde eine Propensity-Score-Matching-Analyse (PSA) zwischen den historischen Kontrollpopulationen (20120299 und 20140228) und der Studie MT103-205 durchgeführt [11].

Grundsätzlich ist anzumerken, dass die elementaren Kritikpunkte der historischen Kontrollpopulationen hinsichtlich Auswahl der Studienzentren/Register, Selektionsbias, fehlender Standardisierung in der Datenerhebung, Definition von Endpunkten und fehlender Angabe der untersuchten Therapie(n) auch bei der Propensity-Score-Matching-Analyse (PSA) bestehen (bleiben). Deshalb werden die Ergebnisse dieser Analyse nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Darüber hinaus ist zu beachten, dass beim Propensity-Score-Matching zwar eine Angleichung der Populationen hinsichtlich der Matchingfaktoren erreicht werden kann, jedoch bestehen höchstwahrscheinlich weiterhin Unterschiede bei nicht im Matching berücksichtigten Faktoren sowie unbekanntem oder nicht erhobenen prognostischen Faktoren. Zudem wird aus den Unterlagen deutlich, dass nicht alle Patientinnen und Patienten der historischen Kontrollpopulationen (20120299 und 20140228) für die PSA-Analyse herangezogen wurden. 39 von 371 Patientinnen und Patienten gehen nicht in die PSA-Analyse ein. Gründe für dieses Vorgehen werden im Analysebericht nicht dargelegt. Neben den methodischen Kritikpunkten ist die Transparenz und Berichtsqualität bei der PSA in den vorgelegten Unterlagen unzureichend.

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Blinatumomab basieren auf der Zulassungsstudie MT103-205. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie MT103-205

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie MT103-205 ist eine unkontrollierte, multizentrische Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender/refraktärer B-Vorläuferzell-ALL. Die Studie umfasst 2 Phasen: Phase I dient der Untersuchung unterschiedlicher Dosen Blinatumomab (Dosis-Findungs-Studie), von denen eine Dosis Blinatumomab in der darauffolgenden Phase II der Studie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wurde (siehe Abbildung 1). Die Phase II entsprach einem Zwei-Stufen-Design, in dem in der ersten Stufe die Wirksamkeit an mind. 2 von 21 Patientinnen und Patienten gezeigt werden musste, bevor weitere 19 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und untersucht werden konnten.</p> <p>Die Studie MT103-205 umfasst die Core-Studie und eine anschließende Nachbeobachtungsphase von bis zu 24 Monaten nach Therapiebeginn. Die Core-Studie besteht aus Screening-, Behandlungs- sowie einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen nach letzter verabreichter Dosis Blinatumomab bzw. vor Start einer anschließenden nicht-protokollkonformen Therapie. Ein Therapiezyklus dauert 6 Wochen, wobei in den ersten 4 Wochen Blinatumomab kontinuierlich i.v. verabreicht wurde und sich daran 2 Wochen Therapiepause anschlossen. Erreichten Patientinnen und Patienten nach 2 Behandlungszyklen (Induktionstherapie) eine Komplettremission, konnten 3 weitere Behandlungszyklen als Konsolidierungstherapie verabreicht werden. Alternativ bestand die Möglichkeit, die Therapie abzubrechen und statt einer Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab eine allogene SZT (alloSZT) oder eine Chemotherapie zu erhalten. Eine Re-Therapie mit Blinatumomab konnte bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach mehr als 3 Monaten nach Abschluss der ersten Therapie mit Blinatumomab ein Rezidiv aufwiesen.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studienphase I ist die maximale tolerierbare Dosis (MTD) und primärer Endpunkt der Studienphase II ist Komplettremission während Induktionstherapie (2 Zyklen Blinatumomab). Die primäre Analyse wurde nach Abschluss der Core-Studie durchgeführt (Datenschnitt: 12. Januar 2015). Die Studie ist abgeschlossen (letzte Visite 24. Mai 2016) und es liegt der finale Studienbericht vor.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen morphologischer und immunophänotypischer Evidenz einer B-Vorläuferzell-ALL (pro-B-, prä-B-, common ALL) mit &gt; 25 % Blasten im Knochenmark (M3) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses</li> <li>• Alter &lt; 18 Jahre zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Alter zwischen 2 und 17 Jahren vor der Identifizierung der empfohlenen Dosierung für Phase II)</li> <li>• Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläuferzell-ALL, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv</li> <li>○ jegliches Knochenmarkrezidiv nach einer alloSZT</li> <li>○ refraktär auf andere Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv ohne Erreichen einer CR nach einer vollständigen Standard-Reinduktionstherapie mit Chemotherapie von mindestens 4 Wochen Dauer</li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne Erstremission mit Versagen einer vollständigen Standard-Induktionstherapie</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Karnofsky-Performance-Status ≥ 50 % für Patientinnen und Patienten ≥ 16 Jahre und Lansky-Performance-Status ≥ 50 % für Patientinnen und Patienten &lt; 16 Jahre</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatinin-Clearance <math>\geq 70</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ODER ein normaler Serum-Kreatinin-Wert gemäß Alter bzw. Geschlecht vor Tag 1 der Studie</li> <li>• Adäquate Leberfunktion entsprechend der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtbilirubin <math>\leq</math> dem 1,5-fachen der oberen Grenze des Normalwertes (ULN) gemäß Alter ODER ein Wert des direkten Bilirubins <math>\leq 1,5</math> mg/dl vor Tag 1 der Studie</li> <li>○ Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) <math>\leq 135</math> IU/l mindestens zu einem Zeitpunkt während des Screenings</li> </ul> </li> <li>• Patientin/Patient oder Vormund war in der Lage, die Einverständniserklärung zu verstehen und bereit, diese zu unterzeichnen.</li> <li>• Schriftliche und datierte Einverständniserklärung des Patienten / der Patientin lag vor.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede aktive akute oder komplexe Graft-versus-Host-Disease (GvHD)</li> <li>• Immunsuppressive Behandlung zur Vorbeugung oder Therapie der GvHD innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• Nachweis eines bestehenden Befalls des Zentralnervensystems (ZNS) (Patientinnen und Patienten mit einem ZNS-Rezidiv zum Zeitpunkt eines Knochenmarkrezidivs (M3) sind nicht für die Phase I der Studie, aber für die Phase II geeignet, wenn das ZNS-Rezidiv erfolgreich vor dem Studieneinschluss behandelt wurde.) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ZNS 2 [Leukozytenzahl <math>\leq 5</math> pro <math>\mu</math>l in der Zerebrospinalflüssigkeit mit Nachweis von Blasten im Zytospin]</li> <li>○ ZNS 3 [Leukozytenzahl <math>&gt; 5</math> pro <math>\mu</math>l in der Zerebrospinalflüssigkeit mit Nachweis von Blasten im Zytospin] oder Hodenbefall</li> </ul> </li> <li>• Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des ZNS, wie Krampfanfälle, Parese, Aphasie, zerebrovaskuläre Ischämie/Blutung, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Kleinhirnerkrankungen, organisches Psychosyndrom, Psychose oder Koordinations- oder Bewegungsstörungen</li> <li>• Anamnestisch bekannte oder bestehende Autoimmunerkrankung mit potentieller ZNS-Beteiligung</li> <li>• Hämatopoetische SZT innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab (mit Ausnahme von intrathekaler Chemotherapie und/oder niedrig dosierter Erhaltungstherapie mit Vinca-Alkaloiden, Mercaptopurin, Methotrexat, Glucokortikoiden)</li> <li>• Toxizität aufgrund von Chemotherapie, die sich nicht bis auf mindestens Grad 2 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) verbessert hat</li> <li>• Immuntherapie (z. B. Rituximab, Alemtuzumab) innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• Andere experimentelle Behandlungen innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobulin oder einen der Inhaltsstoffe des Prüfpräparats</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen einer humanen anti-murinen Antikörper-(HAMA)-Reaktivität (bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Exposition gegenüber murinen Antikörpern oder Proteinen)</li> <li>• Aktive maligne Erkrankung außer ALL</li> <li>• Symptome und/oder klinische Anzeichen und/oder radiologische und/oder sonographische Anzeichen, die auf eine akute oder unkontrollierte Infektion hinweisen, jede andere Begleiterkrankung oder Beschwerden, die sich durch die Behandlung verschlimmern oder ernsthaft die Übereinstimmung mit dem Protokoll gefährden könnten</li> <li>• Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis-C-Virus (Anti-HCV positiv)</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen im gebärfähigen Alter</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine effektive Verhütungsmethode während der Teilnahme an der Studie und mindestens 3 Monate danach anzuwenden sowie männliche Patienten, die nicht bereit sind, eine effektive Verhütungsmethode während der Teilnahme an der Studie und mindestens 3 Monate danach sicherzustellen</li> <li>• Unterbringung in einer stationären Einrichtung auf richterlichen oder behördlichen Beschluss</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p><b>Phase I</b>  Screening: n = 64  Eingeschlossen: n = 49<sup>1)</sup>  Von den 49 eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen wurden 23 zur Dosisfindung untersucht (4 Dosen Blinatumomab: 5/15/30/60 µg/m<sup>2</sup>/Tag geplant, 5/15/30/15–30 µg/m<sup>2</sup>/Tag verabreicht). Ein Data Review Committee bewertete eine Dosierung von 5–15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab als geeignet zur weiteren Untersuchung. Daraufhin wurden 26 weitere Kinder und Jugendliche mit der Dosierung 5–15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab in der Phase I untersucht.  FAS Phase I: n = 26 (Dosierung 5–15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab)</p> <p><b>Phase II</b>  Screening: n = 59  Eingeschlossen: n = 44<sup>1)</sup>  FAS Phase II: n = 44</p> <p><b>Gepoolte FAS Phase I/II: n = 70</b> (Patientenfluss siehe Abbildung 3)</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Ort der Durchführung</b>  26 Studienzentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Großbritannien und USA  Die Rekrutierung der Studienpopulation der Phase I war beschränkt auf Studienzentren mit Zertifizierung für Pharmakokinetik.</p> <p><b>Studiendauer</b>  Studienbeginn: Erste Visite Screening am 31. Januar 2012; Einschluss/Therapie erste(r) Patient/in am 22. Februar 2012  Studienende: Letzte Nachbeobachtung am 24. Mai 2016  Es liegt ein vollständiger Studienbericht zur primären Analyse nach Abschluss der Core-Study mit dem Datenschnitt am 12. Januar 2015 vor. Zudem wurde ein ergänzender</p>

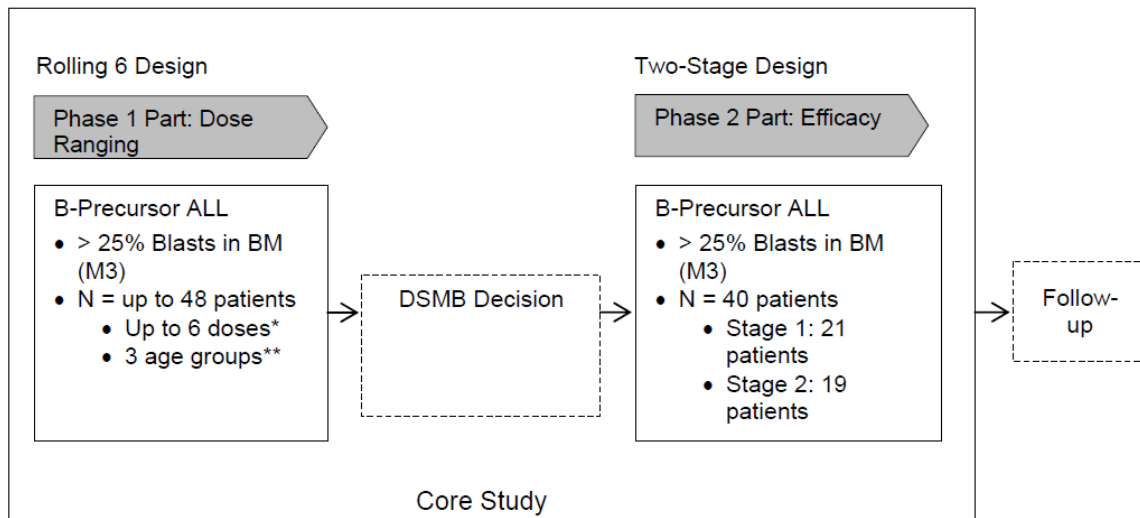


Charakteristikum	Beschreibung
	Studienbericht (supplemental study report) für die finale Analyse nach Abschluss der Studie am 24. Mai 2016 vorgelegt.
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Phase I</b></p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTD, definiert als <math>\leq 1</math> von 6 Patientinnen und Patienten, die eine dosislimitierende Toxizität erleiden, oder mit maximal verabreichter Dosis</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtinzidenz und Schweregrad der UE</li> <li>• Quantifizierung und Charakterisierung pharmakokinetischer Parameter während des Studienzeitraums</li> <li>• Rate der CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab</li> <li>• Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Remissionsdauer)</li> <li>• Dauer der CR</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Rezidivfreies Überleben (RFS)</li> <li>• Anteil an Patientinnen und Patienten, die zu jeglichem Zeitpunkt ADA (Anti-Drug-Antibody) entwickeln</li> <li>• Quantifizierung und Charakterisierung von Zytokinserumkonzentrationen</li> </ul> <p><b>Phase II</b></p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtinzidenz und Schweregrad der UE</li> <li>• Anteil an Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) erhalten haben</li> <li>• Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Remissionsdauer)</li> <li>• Dauer der CR</li> <li>• OS</li> <li>• RFS</li> <li>• Anteil an Patientinnen und Patienten, die zu jeglichem Zeitpunkt ADA entwickeln</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte in Phase I und II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der minimalen Resterkrankung (MRD)</li> <li>• Rate der kompletten MRD-Remission</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen<sup>2)</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Anzahl vorangegangener Rezidive</li> <li>• Patientinnen und Patienten ohne vorherige SZT <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Refraktäre Erkrankung: refraktäres 1. Rezidiv, refraktäres 2. Rezidiv, refraktäres 3. Rezidiv</li> <li>○ <math>\geq 2</math>. Knochenmarkrezidiv: 2. Rezidiv, 3. Rezidiv, 4. Rezidiv</li> </ul> </li> <li>• Patientinnen und Patienten mit vorheriger SZT <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rezidiv nach SZT: 1. oder 2. Rezidiv nach SZT, 3. Rezidiv nach SZT</li> </ul> </li> </ul> <p>Im SAP war zusätzlich angegeben, dass Subgruppenanalysen z. B. nach der Anzahl der Salvage-Therapien, durchgeführt werden können.</p>

<sup>1)</sup> Informationen stammen ausschließlich aus Modul 4 des Herstellerdossiers und sind in den Studienunterlagen nicht enthalten.

<sup>2)</sup> Definitionen stammen aus SAP Version 2 vom 25. November 2014.

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug-Antibody; ALL: akute lymphatische Leukämie; CR: Komplettremission; FAS: Full-Analysis-Set; i.v.: intravenös; MRD: minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben, RFS: rezidivfreies Überleben; SZT: Stammzelltherapie; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)



ALL = acute lymphoblastic leukemia; BM = bone marrow; DSMB = Drug Safety Monitoring Board.

\*Doses (5 µg/m<sup>2</sup>/day; 15 µg/m<sup>2</sup>/day; 30 µg/m<sup>2</sup>/day; 60 µg/m<sup>2</sup>/day planned) were to be evaluated consecutively; alternative dose groups could be evaluated.

\*\*Three age groups (7–17 years; 2–6 years; <2 years) were to be enrolled; age group <2 years would be enrolled only after 6 patients in each of the older age groups had been treated with the recommended phase 2 dose.

Abbildung 1: Geplantes Studiendesign der Studie MT103-205

In der vorliegenden Nutzenbewertung von Blinatumomab wird die Phase I, in der die Dosisfindung erfolgte, als nicht relevant erachtet. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung der Dosisfindungskohorte (n = 23) verzichtet.

### Protokolländerungen

Das Originalprotokoll wurde am 17. Juni 2011 veröffentlicht. Es wurden Amendments des Studienprotokolls vorgenommen und veröffentlicht, und zwar am 17. Februar 2012, 11. Juli 2012, 3. Juni 2013, 23. September 2013. Die Protokolländerungen umfassten u. a. die Definition der Endpunkte, die Fallzahlbegründung, Ein- und Ausschlusskriterien, die Dosierung und die Abbruchkriterien.

#### *Amendment 1 (17. Februar 2012; vor Einschluss des/r ersten Patienten/Patientin)*

- Keine wesentlichen Protokolländerungen für die vorliegende Nutzenbewertung

#### *Amendment 2 (11. Juli 2012; Anzahl bereits eingeschlossener Patientinnen und Patienten unklar)*

- Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien, darunter (a) Absenken der Altersgrenze von 18 auf 17 Jahre, (b) Hinzunahme von früherer Behandlung mit Blinatumomab als Ausschlusskriterium, (c) Verkürzung des behandlungsfreien Intervalls zwischen Radiotherapie und Blinatumomab von 4 auf 2 Wochen.
- Ergänzung der Kriterien zur Definition Komplettremission ohne vollständige oder partielle Erholung des peripheren Blutbildes: blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark (< 5 % Blasts im Knochenmark, kein Nachweis einer Erkrankung,

unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten  $< 50 \times 10^9/L$  und/oder absolute Neutrophilenzahl  $\leq 0,5 \times 10^9/L$ )

- Möglichkeit einer 10%igen Dosisanpassung, um Ungenauigkeiten der Infusionspumpe zu kompensieren

*Amendment 3 (3. Juni 2013; Anzahl bereits eingeschlossener Patientinnen und Patienten unklar)*

- Erweiterung der Einschlusskriterien zur ALL-Diagnose um immunphänotypische Kriterien
- Definition Kompletteremission ohne vollständige oder partielle Erholung des peripheren Blutbildes: Knochenmarkstatus M1 ( $< 5\%$  Blasten im Knochenmark) ohne vollständige oder partielle Erholung des peripheren Blutbildes (Grenzen aus Amendment 3 wurden entfernt.)

*Amendment 4 (23. September 2013; Anzahl bereits eingeschlossener Patientinnen und Patienten unklar)*

- Keine wesentlichen Protokolländerungen für die vorliegende Nutzenbewertung

*Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Phase II der Studie MT103-205*

Intervention
<p>Blinatumomab wird als intravenöse (i.v.) Dauerinfusion mit konstanter täglicher Flussrate verabreicht. Die Infusion erfolgte über 4 Wochen und war gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause. Ein regulärer Therapiezyklus umfasst somit 6 Wochen. Es konnten 2 Zyklen als Induktionstherapie und nach Erreichen einer Kompletteremission innerhalb der ersten 2 Therapiezyklen bis zu 3 weitere Zyklen Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab verabreicht werden.</p> <p>Die verabreichte Dosis in der Expansionskohorte der Phase I und der Kohorte der Phase II betrug <math>5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}</math> in der ersten Woche des Zyklus 1 und danach <math>15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}</math> in der verbleibenden Zeit des Zyklus 1 sowie für alle Folgezyklen jeweils ab Tag 1 der Therapie <math>15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}</math> [Schema: 5–15 <math>\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}</math>].</p> <p>Bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms oder Tumor-Lyse-Syndroms bei Therapiebeginn waren Dosisreduktionen von 5 auf <math>3,75 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}</math> bzw. von 15 auf <math>5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}</math> für Woche 1 des jeweiligen Zyklus vorgegeben. Die jeweilige Startdosis von 5 bzw. <math>15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}</math> sollte dann in Woche 2 bzw. die Hochdosierung auf <math>15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}</math> ab Woche 3 erfolgen.</p> <p>In der ersten Woche des ersten Behandlungszyklus, bei einer Dosis-Anpassung und an den ersten beiden Tagen des zweiten Behandlungszyklus wurde Blinatumomab stationär verabreicht. Danach konnte die Behandlung ambulant erfolgen bzw. fortgesetzt werden, sofern dies das behandelnde ärztliche Prüfpersonal als sicher und praktikabel erachtete. Ab dem dritten Behandlungszyklus konnte die Behandlung mit Blinatumomab über alle Behandlungstage ambulant erfolgen.</p> <p><b>Vor der Behandlung mit Blinatumomab</b></p> <p>Belief sich der Blastenanteil im Knochenmark auf <math>&gt; 50\%</math>, so war die Vorbehandlung mit Dexamethason von bis zu 24 mg oder die Gabe von Hydroxyurea während der Screeningphase obligatorisch.</p> <p>Zudem war bei den Patientinnen und Patienten eine intrathekale ZNS-Prophylaxe gemäß institutioneller oder nationaler Leitlinien vorgesehen, die beispielsweise aus Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon oder Hydrocortison in altersgerechten Dosierungen bestehen konnte.</p> <p>Vor Beginn der Therapie mit Blinatumomab (Tag 1, Zyklus 1) erhielten alle Patientinnen und Patienten 6 bis 12 Stunden vor Beginn <math>10 \text{ mg}/\text{m}^2</math> Dexamethason und 30 Minuten vor Beginn der Infusion <math>5 \text{ mg}/\text{m}^2</math> Dexamethason. Das Dexamethason konnte oral oder i.v. verabreicht werden.</p>

**Intervention**
**Nicht erlaubte Begleitmedikation bzw. -behandlung**

- allogene SZT
- Jegliche anti-neoplastische Therapie ausgenommen der Studienmedikation und obligatorischer Begleitmedikation
  - Zytotoxische und/oder zytostatische Medikamente (ausgenommen sind Medikamente, die vor Gabe von Blinatumomab zur Senkung der Tumorlast (Dexamethason oder Hydroxyurea) oder ZNS-Prophylaxe eingesetzt werden)
  - Strahlentherapie
  - Immuntherapie
- Jegliche andere Studienmedikation
- Dauerhafte chronische systemische Hochdosis-Kortikosteroid-Therapie (z. B. > 0,25 mg/kg Prednisolon täglich)
- Jede andere immunsuppressive Therapie (außer vorübergehende Einnahme von Kortikosteroiden)
- Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs), Acetylsalicylsäure, Naproxen und Ibuprofen
- Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)

**Erlaubte Begleitmedikation**

- An Tag 15 im Zyklus 1 bzw. in jedem Zyklus am Tag nach der Knochenmarkspunktion (Tag 29): intrathekale ZNS-Prophylaxe gemäß institutioneller oder nationaler Leitlinien, die beispielsweise aus Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon oder Hydrocortison in altersgerechten Dosierungen bestehen konnte
- Dexamethason bei Dosiserhöhung von Blinatumomab bei sonographischem Befund eines Organbefalls oder Hepato-Splenomegalie
- Bei Fieber bedingt durch die Blinatumomabgabe: Paracetamol, Metamizol, Dexamethason, Pethidin
- Immunglobuline (i.v.)
- Bei Neutropenie bedingt durch Blinatumomab: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

Abkürzungen: i.v.: intravenös; SZT: Stammzelltherapie; ZNS: Zentralnervensystem

Gemäß der Fachinformation [2] soll die Dosierung mit Blinatumomab in Abhängigkeit vom Körpergewicht erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg wird die Dosis basierend auf der Körperoberfläche berechnet und bei einem Körpergewicht von mehr als 45 kg ist eine Festdosis vorgesehen (siehe Abbildung 2). Eine gewichtsabhängige Dosierung gemäß den Vorgaben der Fachinformation war in der Studie MT103-205 nicht vorgesehen.

Patienten- gewicht	Zyklus 1			Nachfolgende Zyklen	
	Tage 1–7	Tage 8–28	Tage 29–42	Tage 1–28	Tage 29–42
45 kg oder mehr ( <i>Festdosis</i> )	9 µg/Tag als Dauerinfusion	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungs- freies Intervall	28 µg/Tag als Dauerinfusion	14-tägiges behandlungs- freies Intervall
Weniger als 45 kg ( <i>KOF-basierte Dosis</i> )	5 µg/m <sup>2</sup> /Tag als Dauerin- fusion ( <i>darf 9 µg/Tag nicht über- schreiten</i> )	15 µg/m <sup>2</sup> / Tag als Dauer- infusion ( <i>darf 28 µg/Tag nicht über- schreiten</i> )		15 µg/m <sup>2</sup> /Tag als Dauerinfu- sion ( <i>darf 28 µg/Tag nicht über- schreiten</i> )	

Abbildung 2: Dosierung von Blinatumomab gemäß Fachinformation [2]

In der Studie MT103-205 bestand die Möglichkeit, dass Patientinnen und Patienten einer erneuten Therapie mit Blinatumomab unterzogen wurden. Eine Re-Therapie war für jene Patientinnen und Patienten vorbehalten, die ein hämatologisches Rezidiv erlitten, nachdem diese Patientinnen und Patienten eine mindestens dreimonatige Komplettremission erreicht hatten. Die erneute Behandlung war nur möglich, bis der letzte Patient oder die letzte Patientin die Core-Studie beendet hatte. Danach war in der Studie MT103-205 eine Re-Therapie nicht mehr möglich.

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

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

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zur Studie MT103-205 zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

### 2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 3: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie MT103-205

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzen- bewertung als patientenrelevant bewertet
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Komplettremission (primärer Endpunkt)	Morbidität	Ja	Nein <sup>1)</sup>

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Rezidivfreies Überleben (RFS)		Ja	Nein
Minimale Resterkrankung (MRD)		Ja	Nein <sup>2)</sup>
Rate Stammzelltransplantation		Nein	Ja <sup>3)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja <sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt in der Phase II der Studie MT103-205. Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>2)</sup> Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 5).

<sup>3)</sup> Bei der Rate der alloSZT wird im vorliegenden Anwendungsgebiet bei geeigneter Operationalisierung von einem patientenrelevanten Endpunkt ausgegangen. Dies ist damit begründet, dass die alloSZT im vorliegenden Anwendungsgebiet der einzige potentiell kurative Therapieansatz ist.

<sup>4)</sup> Patientenrelevanz von Laborparametern unklar

Mit dem Nutzendossier zu Blinatumomab legt der pU Unterlagen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Komplettremission (primärer Endpunkt), rezidivfreies Überleben (RFS), minimale Resterkrankung (MRD), Rate Stammzelltransplantation und unerwünschte Ereignisse vor. Komplettremission und MRD werden in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt, jedoch ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 5).

Der Endpunkt „rezidivfreies Überleben“ (RFS) wird entgegen den Einschätzungen des pU in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls als nicht patientenrelevant erachtet. Der pU zieht im Nutzendossier RFS als unterstützenden Endpunkt zur Überprüfung der Robustheit der deskriptiven Ergebnisse zum Gesamtüberleben heran. RFS ist definiert als die Zeit ab Erreichen einer Komplettremission innerhalb von 2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache in Abhängigkeit, welches der beiden Ereignisse zuerst auftrat. Laut Modul 4 war ein Rezidiv im Endpunkt RFS definiert als hämatologisches Rezidiv mit einem Blastenanteil > 25 % im Knochenmark nach dokumentierter vorheriger Komplettremission oder das Auftreten eines extramedullären Rezidivs. Die hier betrachteten Patientinnen und Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidivierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Die alleinige Therapie mit Blinatumomab stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet keinen potentiell kurativen Therapieansatz dar. Das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit (r/r) B-Vorläuferzell-ALL ist maßgeblich von einer nachfolgenden erfolgreichen Durchführung einer SZT abhängig [22], weshalb Rezidive in diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstatus als nicht patientenrelevant erachtet werden. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten in der Operationalisierung und mangelnder Bezug zur spürbaren Symptomatik beim Endpunkt RFS. Die Diagnostik, Kriterien und Zeitpunkte zur Erhebung des Vorliegens einer extramedullären Erkrankung gehen aus den Studienunterlagen nicht hervor. Es ist unklar, ob die Erhebung des Ansprechens und eines Rezidivs standardisiert über die Studienzentren durchgeführt wurde. Aus den vorhandenen Informationen kann geschlussfolgert werden, dass die Einschätzung des Ansprechens und Auftretens eines Rezidivs hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks basiert. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für die Erkrankten spürbaren Krankheitssymptomen, sodass das Auftreten von Rezidiven als nicht patientenrelevant eingeschätzt wird. Aus den Studienunterlagen gibt es zudem widersprüchliche Angaben zum Umgang mit Patientinnen und Patienten, die keine Komplettremission aufwiesen.

So wird im aktuellen Studienprotokoll (Version 4) ausgeführt, dass Patientinnen und Patienten ohne Erreichen einer Komplettremission als Ereignis an Tag 1 der Ereigniszeitanalyse zu RFS gewertet werden. Dieses Vorgehen widerspricht zum einen der Definition des Endpunkts, da lediglich Patientinnen und Patienten, die eine Komplettremission aufwiesen, berücksichtigt werden sollen. Zum anderen ist unklar, welcher Zeitpunkt als Tag 1 gewertet werden sollte, denn die Beobachtungszeit für den Endpunkt RFS beginnt ab Erreichen der Komplettremission, ein Ereignis, was bei diesen Patientinnen und Patienten nicht eintritt.

## 2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (Tabelle 3) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 4 bis 6.

Tabelle 4: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben (OS)
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie MT103-205 definiert als die Zeit ab Beginn der Therapie mit Blinatumomab bis zum Tod oder zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite für alle behandelten Patientinnen und Patienten.</p> <p>Alle zum Ende der Studie lebenden Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite oder des letzten Telefonkontakts zensiert. Zogen Patientinnen und Patienten die Einwilligung zur Studienteilnahme zurück, wurden lediglich erhobene Informationen bis zu diesem Zeitpunkt berücksichtigt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Gesamtüberleben wurde während der Core-Study kontinuierlich nachbeobachtet. Nach Abschluss der Core-Study und bei Eintritt in die Follow-up-Phase erfolgte die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben alle 3 Monate bis Studienmonat 12 und danach alle 6 Monate bis Studienmonat 24.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b></p> <p>Die Analysen beruhen auf der abgeschlossenen Studie MT103-205, in der am 24. Mai 2016 der letzte Patient bzw. die letzte Patientin die letzte Visite besuchte. Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen und mit 5–15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten (FAS-Population).</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar dargelegt. Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, wann persönliche und wann telefonische Erhebungen zum Vitalstatus erfolgten. Zudem sollte Gesamtmortalität ab Einschluss in die Studie und nicht ab Beginn der Therapie bis zum Eintreten eines Ereignisses oder Studienende definiert werden. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Es wird entsprechend der Informationen aus dem Modul 4 davon ausgegangen, dass die Anzahl der eingeschlossenen mit der Anzahl der therapierten Patientinnen und Patienten identisch ist.</p>

Endpunktkategorie Mortalität	
	<p><b>Validität</b> Die Erhebung des Endpunkts erfolgte ab Beginn der Therapie mit Blinatumomab und nicht nach Studieneinschluss der Patientinnen und Patienten. Aus den Angaben des Studienberichts geht nicht hervor, wie viele Personen in die Studie eingeschlossen wurden, aber keine Behandlung mit Blinatumomab erhalten hatten und demzufolge nicht in der FAS-Population berücksichtigt wurden. Laut Modul 4 des Herstellerdossiers schied kein Patient oder keine Patientin nach Studieneinschluss und vor Beginn der Studienmedikation aus. Jedoch ist unklar, woher diese Informationen stammen, da diese nicht in den Studienunterlagen aufgeführt wurden.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Der Endpunkt ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt und in die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab einbezogen.</p>

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
<b>Endpunkt</b>	<b>Komplettremission</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der Endpunkt Komplettremission umfasst den Anteil der mit Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten, die während der ersten beiden Therapiezyklen eine komplette Remission aufwiesen.</p> <p><b>Definitionen Komplettremission</b> Die Definition des Knochenmarkstatus beruht auf den Kriterien, die in der Studie Lauten et al., 2012 [30] zur Anwendung kamen.</p> <p><u>CR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder extramedullärer Erkrankung</li> <li>• &lt; 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Knochenmarkstatus M1 und vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/L und</li> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl &gt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul> </li> </ul> <p><u>CRh:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder extramedullärer Erkrankung</li> <li>• &lt; 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Knochenmarkstatus M1 und partielle Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 50 x 10<sup>9</sup>/L &lt; Thrombozyten ≤ 100 x 10<sup>9</sup>/L und/oder<sup>1)</sup></li> <li>○ 0,5 x 10<sup>9</sup>/L &lt; absolute Neutrophilenzahl ≤ 1,0 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Komplettremission ohne vollständige oder partielle Erholung des peripheren Blutbildes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder extramedullärer Erkrankung</li> <li>• &lt; 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Knochenmarkstatus M1 ohne vollständige oder partielle Erholung des peripheren Blutbildes:</li> </ul>



<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten <math>\leq 50 \times 10^9/L</math> und/oder</li> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl <math>\leq 0,5 \times 10^9/L</math></li> </ul> <p>War keine Knochenmarkaspiration möglich, so wurde eine Knochenmarkbiopsie mit anschließenden Abklatschpräparaten von mindestens 2 Knochenmarkszylindern (cores) durchgeführt. Alle Laboruntersuchungen zum hämatologischen Ansprechen und zur Knochenmarksuntersuchung wurden zentral bewertet.</p> <p>Waren keine Informationen zum Ansprechen verfügbar (missing value), so wurde dies als Nicht-Ansprechen gewertet.</p> <p>Die Entscheidung über die Einleitung einer Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab oder die Durchführung einer allogenen SZT basiert auf dem Erreichen einer Komplettremission. Dabei werden die lokalen Einschätzungen der Untersuchungen des Bluts und Knochenmarks herangezogen, sofern die zentralen Einschätzungen noch nicht verfügbar sind. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse des Endpunkts Komplettremission beziehen sich auf die Untersuchungen des Knochenmarks im Zentrallabor.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p><u>Untersuchung des Bluts</u></p> <p>Ein komplettes Blutbild erfolgte: Screeningphase: Tag -13 bis 0; Therapiephase: an Tag 1, 2, 3, 8, 15, 22, zwischen Tag 29 und 42 in der therapiefreien Zeit eines Zyklus; EoT (30 Tage nach Behandlungsende), Nachbeobachtungsphase nach Core-Study: alle 3 Monate bis Studienmonat 12 und alle 6 Monate bis Studienmonat 24</p> <p><u>Untersuchung des Knochenmarks</u></p> <p>Die Knochenmarksentnahme erfolgte: Screeningphase: Tag -13 bis 0; Therapiephase: Tag 15 im 1. Therapiezyklus, zwischen Tag 29 und 42, wenn keine leukämischen Blasten im Blut nachweisbar waren und bevor der Folgetherapiezyklus begonnen wurde; Nachbeobachtungsphase nach Core-Study: alle 3 Monate bis Studienmonat 12 und alle 6 Monate bis Studienmonat 24</p> <p>Nach Therapiestart sollte die Knochenmarksentnahme am gleichen Tag, aber vor der Gabe der ZNS-Prophylaxe erfolgen.</p> <p><u>Untersuchung zum Vorliegen extramedullärer Erkrankung</u></p> <p>Es wurden keine Angaben zu den Erhebungszeitpunkten in den Studienunterlagen identifiziert.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b></p> <p>Die Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 12. Januar 2015. Zum Zeitpunkt der primären Analyse war die Datenerhebung zum Endpunkt abgeschlossen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen und mit 5–15 <math>\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}</math> Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten (FAS-Population).</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist teilweise nachvollziehbar.</p> <p>Aus den Unterlagen geht nicht hervor, ob die Untersuchungen/Messungen des Bluts und des Knochenmarks in einem Zentrallabor und/oder an den jeweiligen Studienzentren stattfanden. Es sind lediglich Spezifikationen über die Einschätzung (lokal vs. zentral) der Laborparameter, jedoch nicht zu standardisierten Untersuchungen/Messungen im Zentrallabor in den Studienunterlagen zu finden.</p> <p>Darüber hinaus war zwar ersichtlich, dass die zentralen und nicht die lokalen Bewertungen zum Knochenmarkstatus für die Beurteilung des Erreichens einer Komplettremission maßgeblich waren, jedoch wurde nicht deutlich, ob dies auch für die Beurteilung des peripheren Blutbildes galt.</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Ebenso ist unklar, wann und anhand welcher Kriterien die Erhebung des Auftretens einer extramedullären Erkrankung erfolgte. Es ist fraglich, ob die Bewertung standardisiert anhand prä-definierter Kriterien über alle Studienzentren hinweg einheitlich durchgeführt wurde.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Die Erhebung der zur Beurteilung der Komplettremission benötigten Laborparameter erscheint valide. Es ist jedoch unklar, ob die für den Endpunkt maßgeblichen Messungen in einem Zentrallabor oder in den lokalen Laboren der Studienzentren erfolgten. Unterschiedliche Messlabore können die Reliabilität von Laborergebnissen mindern und die Vergleichbarkeit einschränken.</p> <p>Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wer die Beurteilung der Laborergebnisse zum Erreichen einer Komplettremission vornahm und ob es sich jeweils um die gleiche(n) (geschulten) Personen(n) handelte. Ebenso ist nicht ersichtlich, wer die Beurteilung zum Vorliegen einer extramedullären Erkrankung vornahm und ob die Erhebung durch die Untersuchenden standardisiert erfolgte.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Der Endpunkt Komplettremission basiert größtenteils auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Der Endpunkt wird daher nicht als patientenrelevant eingestuft. Der kompletten Remission wird im vorliegenden Anwendungsgebiet der r/r B-Vorläuferzell-ALL ein, im Vergleich zu anderen Anwendungsgebieten, besonderer informativer Stellenwert zugeschrieben, da ein Hauptziel bei der Behandlung von Rezidivpatientinnen und -patienten das Erreichen einer kompletten Remission und die Durchführung einer anschließenden SZT ist. Die allogene SZT nach Erreichen einer kompletten Remission stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend mehrerer Leitlinien den einzigen potentiell kurativen Therapieansatz dar [22,26]. Das Erreichen einer kompletten Remission ist allerdings kein hinreichendes Kriterium zur Durchführung einer allogenen SZT. Weitere relevante Einflussfaktoren sind das Alter und der Allgemeinzustand der Erkrankten, das Vorhandensein eines Spenders oder einer Spenderin sowie die individuelle Einschätzung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer SZT durch die Erkrankten in Rücksprache mit dem ärztlichen Prüfpersonal. Der Allgemeinzustand der Erkrankten wird subjektiv vom ärztlichen Prüfpersonal beurteilt und es ist unklar, inwieweit die zuvor verabreichte Therapie diesen Zustand beeinflusst. Es ist darüber hinaus unklar, ob dem Erreichen des CRh und einer Komplettremission ohne Erholung des peripheren Blutbildes eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt wie dem Erreichen des CR.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt nicht als patientenrelevant angesehen und als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft. Aufgrund der oben beschriebenen klinischen Bedeutung und da es sich um den primären Endpunkt der zulassungsbegründenden Studie handelt, wird er jedoch ergänzend dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Minimale Resterkrankung (MRD)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die MRD wurde in der Studie MT103-205 in einer Knochenmarksprobe mittels PCR oder Durchflusszytometrie gemessen. Das Knochenmark wurde durch eine Aspiration gewonnen. War keine Knochenmarkaspiration möglich, so wurde eine Knochenmarkbiopsie mit anschließenden Abklatschpräparaten von mindestens 2 Knochenmarkzylindern (cores) durchgeführt.</p> <p>Die Laboruntersuchungen des Knochenmarks wurden zentral ausgewertet.</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Eine MRD-Remission war definiert als eine Reduktion der Leukämiezellen auf <math>&lt; 10^4</math>. Eine komplette MRD-Remission war definiert als keine nachweisbaren Leukämiezellen in der Knochenmarksprobe.</p> <p>In Abhängigkeit der geographischen Region (USA, Europa) wurde die MRD sowohl mit PCR und Durchflusszytometrie (Europa) oder ausschließlich mittels Durchflusszytometrie bestimmt (USA). Im Modul 4 führt der pU aus, dass bei fehlenden Messungen/Ergebnissen zur MRD die jeweiligen Patientinnen und Patienten als Nichtansprecher (keine MRD-Remission) gewertet werden. Spezifikationen zu diesem Vorgehen sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Knochenmarksentnahme erfolgte: Screeningphase: Tag -13 bis 0; Therapiephase: Tag 15 im 1. Therapiezyklus, zwischen Tag 29 und 42, wenn keine leukämischen Blasten im Blut nachweisbar waren und bevor der Folgetherapiezyklus begonnen wurde; Nachbeobachtungsphase nach Core-Study: alle 3 Monate bis Studienmonat 12 und alle 6 Monate bis Studienmonat 24.</p> <p>Nach Therapiestart sollte die Knochenmarksentnahme am gleichen Tag, aber vor der Gabe der ZNS-Prophylaxe erfolgen.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b></p> <p>Die Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 12. Januar 2015. Auswertungen zur MRD-Remission nach Abschluss der Core-Study liegen nicht vor.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen und mit 5–15 <math>\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}</math> Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten (FAS-Population).</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Es ist unklar, ob die Bestimmung/Messung der MRD lokal und/oder zentral erfolgte und wer die zentrale Begutachtung der Ergebnisse vornahm. Zudem geht nicht hervor, welche Analysemethode maßgeblich zur Bestimmung der MRD herangezogen wurde, wenn beide Methoden (Europa) zum Einsatz kamen.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Der MRD-Status konnte sowohl mittels PCR als auch Durchflusszytometrie gemessen werden. Der Messung mittels PCR wird der größte Standardisierungsgrad zugeschrieben [22]. Es ist unklar, ob die Messergebnisse der Durchflusszytometrie hinsichtlich Messgenauigkeit, Reliabilität und Nachweisgrenze mit denen der PCR vergleichbar sind. Vor diesem Hintergrund könnte die Validität des Endpunkts von der verwendeten Messmethode abhängen bzw. könnte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Messmethoden eingeschränkt sein.</p> <p>In der deutschen Leitlinie [22] wird die Messung in Referenzlaboren empfohlen, die sich an internationalen Qualitätssicherungsmaßnahmen beteiligen. Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, ob diese Empfehlung in der Studie MT103-205 berücksichtigt wurde.</p> <p>Zusammenfassend erscheinen beide Methoden geeignet, valide Messergebnisse zu generieren. Jedoch ist unklar, ob beide Methoden untereinander vergleichbare Ergebnisse generieren. Ausführungen vom pU zu diesem Aspekt waren den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Der MRD-Status beschreibt die Anzahl der verbliebenen malignen Zellen im Knochenmark. Ein negativer MRD-Status wird als bedeutender Prognosefaktor in der</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Therapie der ALL beschrieben [17,24]. Zudem kann der MRD-Status zur Therapiesteuerung herangezogen werden [17,22].</p> <p>Die Einschätzung des MRD-Status erfolgt mittels Laboruntersuchungen des Knochenmarks ohne zeitgleiche Erfassung von für die Erkrankten spürbaren Krankheitssymptomen. Der pU legt keine Untersuchungen vor, die eine MRD-Remission als valides Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population nahelegen. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt MRD in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant erachtet.</p> <p>Aufgrund der klinischen Bedeutung und des besonderen Stellenwerts der MRD in der ALL-Therapie wird der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch ergänzend dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Rate der Stammzelltransplantation</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Gemäß Studienprotokoll konnten Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten beiden Therapiezyklen mit Blinatumomab eine Komplettremission erreichten, anstatt einer Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab eine allogene SZT erhalten. Anstatt einer alloSZT war auch eine Chemotherapie statt Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab möglich. Die Zuteilung zu Chemotherapie oder alloSZT erfolgte nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Es waren keine festen Erhebungszeitpunkte für den Endpunkt geplant.</p> <p><b>Datenschnitt und Analysepopulation</b></p> <p>Die Analysen beruhen auf der abgeschlossenen Studie MT103-205, in der am 24. Mai 2016 der letzte Patient bzw. die letzte Patientin die letzte Visite besuchte. Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen und mit 5–15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten (FAS-Population).</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar beschrieben. Es sind keine Definitionen des Endpunktes beschrieben. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, nach welchen Kriterien Patientinnen und Patienten eine alloSZT erhielten, ob alle Patientinnen und Patienten, die für eine alloSZT nach Ermessen des medizinischen Personals infrage kamen, eine alloSZT erhielten und wie die Entscheidung, ob eine Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab, eine Chemotherapie oder der Erhalt einer alloSZT (objektiv) getroffen wurde. Zudem ist auch unklar, wer die Entscheidung zur Durchführung einer alloSZT traf (zentrales oder lokales medizinisches Personal) und ob stets das gleiche medizinische Fachpersonal in die Entscheidung einbezogen wurde.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Es ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, aus welchen Gründen eine alloSZT durchgeführt wurde. Es ist anzunehmen, dass diese Entscheidung von einer Vielzahl von Faktoren, wie Finden eines passenden Spenders, individuelle Abwägung der Patientinnen und Patienten, Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten beurteilt durch das medizinische Personal, abhängig ist. Eine Darstellung der Gründe, warum Patientinnen und Patienten eine alloSZT erhielten oder nicht erhielten, ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Jedoch ist in der Ergebnisdarstellung zu finden, dass auch Patientinnen und Patienten, die keine Komplettremission nach Induktion mit Blinatumomab erreichten, eine alloSZT erhielten. Das Erreichen der Komplettremission kann demnach nicht alleiniges Kriterium für oder gegen eine</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Durchführung einer alloSZT in der Studie MT103-205 gewesen sein. Darüber hinaus ist unklar, ob Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilnahmen, bereits zu Einschluss in die Studie für eine alloSZT geeignet waren oder ob die Eignung für eine alloSZT erst durch die Therapie mit Blinatumomab erreicht wurde. Diese Frage stellt sich insbesondere für jene Patientinnen und Patienten, die trotz Nichterreichen einer Komplettremission eine alloSZT erhielten. Dieser Aspekt ist für die Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab für den Endpunkt „Rate alloSZT“ entscheidend. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt als nicht valide erachtet, um Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von Blinatumomab zu ziehen.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Eine allogene SZT stellt entsprechend vieler Leitlinien im vorliegenden Anwendungsgebiet die einzige potentiell kurative Behandlungsoption dar und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein [22,26]. Zur Durchführung einer SZT müssen, wie oben beschrieben, mehrere Einflussfaktoren unabhängig vom Erreichen eines Ansprechens erfüllt sein. Dazu zählen etwa ein ausreichender Allgemeinzustand und die Verfügbarkeit eines Spenders. Die Rate der Stammzelltransplantation ist im vorliegenden Anwendungsgebiet bei adäquater Operationalisierung grundsätzlich patientenrelevant. Jedoch ist im vorliegenden Fall die Operationalisierung nicht nachvollziehbar und die Validität des Endpunkts nicht abschließend beurteilbar, sodass für die Rate der alloSZT von keiner Patientenrelevanz ausgegangen wird. Anhand des Endpunkts können keine Rückschlüsse zur Wirksamkeit von Blinatumomab abgeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtschau der oben beschriebenen Limitationen in der Operationalisierung und Validität des Endpunkts wird die Rate der alloSZT in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Informationen zur Häufigkeit der Durchführung einer alloSZT werden in den Angaben zu Folgetherapien (Abschnitt 2.6.1) deskriptiv beschrieben.</p>

<sup>1)</sup> Angaben, ob beide Kriterien bezüglich der Grenzwerte von Thrombozyten und absoluter Neutrophilenzahl oder nur eines der beiden Kriterien erfüllt sein müssen, unterscheiden sich zwischen SAP Version 2/Studienprotokoll und dem Studienbericht.

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; MRD: minimale Resterkrankung; PCR: polymerase-chain reaction

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
<b>Operationalisierung</b>	<p>Als <u>unerwünschtes Ereignis (UE)</u> wird jedweder unerwünschte medizinische Vorfall („untoward medical occurrence“) an einem Patienten / einer Patientin, dem/der ein Arzneimittel verabreicht wurde, definiert. Ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung ist nicht zwingend erforderlich. Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive abnormaler Laborwerte) oder Symptom oder jede Erkrankung, die unabhängig von der Kausalität temporär mit dem Gebrauch eines medizinischen Produkts in Verbindung steht, kann ein UE darstellen.</p> <p>Abweichungen von Laborparametern sollen nur als UE berichtet werden, wenn diese als klinisch relevant erachtet werden. Eine klinische Relevanz ist dann gegeben, wenn damit eine medizinische Intervention und ein Abbruch der Studienmedikation verbunden ist, eine Dosisreduktion oder signifikante zusätzliche Begleittherapien/-medikationen erforderlich sind. Klinisch relevante Abweichungen von Laborparametern sollten dann unter dem jeweiligen klinischen Bild codiert werden, z. B. verringerter Hämoglobinspiegel als Anämie.</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Folgende Ereignisse oder Diagnosen, die während oder nach der Gabe der Studienmedikation auftreten, werden als UE gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlimmerung einer bestehenden oder chronischen Erkrankung</li> <li>• Erhöhung der Frequenz oder Intensität einer bestehenden Erkrankung</li> <li>• Ereignisse, die aus im Studienprotokoll vorgeschriebenen Prozeduren resultieren</li> </ul> <p>Folgende Ereignisse oder Diagnosen, die während oder nach der Gabe der Studienmedikation auftreten, werden <u>nicht</u> als UE gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinische oder chirurgische Interventionen, die bereits vor Studienteilnahme geplant waren (z. B. Operation, Zahnextraktion, Transfusion)</li> <li>• Bestehende Erkrankungen oder Zustände, die sich während oder nach der Gabe der Studienmedikation nicht verschlechtern</li> <li>• Hospitalisierungen aus sozialen Gründen</li> <li>• Maligne Grunderkrankung, die mit der Studienmedikation therapiert wird sowie Anzeichen, Symptome, Progression oder Rezidiv dieser Erkrankung</li> <li>• Abweichungen von Laborparametern, die durch einen anderen gleichzeitig bestehenden Zustand („medical condition“) bedingt sind</li> <li>• Alle UE, die durch andere anti-leukämische Behandlungen oder alloSZT verursacht wurden, die nach Beendigung von Blinatumomab begonnen wurden.</li> </ul> <p>UE wurden nach Systemorganklasse und Preferred Terms gemäß MedDRA (Version 4.0 oder höher) klassifiziert.</p> <p>Ein UE wurde als <u>schwerwiegendes UE (SUE)</u> gewertet, wenn es nach Ermessen des pU oder des ärztlichen Prüfpersonals eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Führt zum Tod</li> <li>• Lebensbedrohlicher Zustand (UE birgt die Gefahr, dass unmittelbar der Tod folgen könnte)</li> <li>• Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung (Hospitalisierung bedeutet, dass der Patient oder die Patientin mindestens eine Nacht im Krankenhaus verbrachte; freiwillige Hospitalisierungen von bereits bestehenden medizinischen Zuständen, die sich nicht verschlechtert haben, sind davon nicht umfasst)</li> <li>• Andauernde oder erhebliche Invalidität (UE, das zu einer substanziellen Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führt)</li> <li>• Kongenitale Anomalie oder Fehlbildung</li> <li>• Wichtige medizinische Ereignisse (ein medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod oder einer Hospitalisierung führt, welches aber nach ärztlicher Beurteilung den Patienten / die Patientin gefährden kann und eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der bereits genannten SUE zu verhindern; Beispiele solcher Ereignisse sind ein allergischer Bronchospasmus, der eine intensive Behandlung in der Notfallambulanz oder zu Hause erfordert, Blutdyskrasien oder Konvulsionen, die nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten / der Patientin führen, sowie die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder eines -abusus)</li> </ul> <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <p>Im Studienprotokoll wurden keine UE von besonderem Interesse spezifiziert. Im Studienbericht präsentiert der pU eine Auswahl von Ereignissen von Interesse („events of interest“), jedoch bleibt unklar, wie die Auswahl dieser Ereignisse erfolgte. Im Modul 4 führt der pU UE von besonderem Interesse auf, die anhand der Fachinformation von Blinatumomab [2] ausgewählt wurden.</p>

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<p><b><u>Schweregrad</u></b> Der Schweregrad eines UE wurde gemäß der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v4.03: June 14, 2010 bewertet. Falls ein UE nicht in der CTCAE-Klassifikation aufgeführt war, wurden folgende Schweregrade herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1: mild (UE ist asymptomatisch oder mit milden Symptomen verbunden; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung, keine Intervention erforderlich)</li> <li>• Grad 2: moderat (minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention nötig, UE unterbricht die gewöhnlichen Aktivitäten des täglichen Lebens des Patienten oder der Patientin)</li> <li>• Grad 3: schwer (schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung notwendig, zur Behinderung/Invalidität führend, Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens und der Selbstversorgung)</li> <li>• Grad 4: lebensbedrohlich (lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention erforderlich)</li> <li>• Grad 5: Tod (UE steht im Zusammenhang mit dem Tod des Patienten oder der Patientin)</li> </ul> <p><b><u>Erhebung und Dokumentation von UE</u></b> Jegliches UE und alle Informationen zu SUE, ob durch Patientinnen und Patienten oder Studienpersonal berichtet, müssen im CRF (case reporting form) dokumentiert werden. SUE müssen innerhalb von 24 Stunden dem pU übermittelt werden. UE werden ab Beginn der Therapie mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation (Abschluss der Core-Study) oder bis zur alloSZT oder Gabe einer Chemotherapie erhoben. Während der Follow-up-Phase (nach Beendigung der Core-Study) werden lediglich jene UE und SUE erhoben, die im Zusammenhang mit der Therapie von Blinatumomab stehen. UE werden bis zur Rückbildung, Stabilisierung oder bis zum Ende der Core-Study nachbeobachtet. UE, die während der Follow-up-Phase auftreten, werden bis zur Rückbildung, Stabilisierung oder bis zum Studienende nachbeobachtet. UE, die während der Screening-Phase nach der Einwilligung zur Studienteilnahme, aber vor Gabe der Studienmedikation auftraten, werden im CRF festgehalten.</p> <p><b><u>Erhebungszeitpunkte</u></b> Jegliche UE wurden kontinuierlich während der Core-Study erhoben. In der Follow-up-Phase nach Beendigung der Core-Study wurden UE, die im Zusammenhang mit der Therapie mit Blinatumomab standen, alle 3 Monate bis Studienmonat 12 und alle 6 Monate bis Studienmonat 24 erhoben.</p> <p><b><u>Datenschnitt und Analysepopulation</u></b> Es liegen Ergebnisse zum Datenschnitt 12. Januar 2015 (primäre Analyse am Ende der Core-Study) vor. Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen und mit 5–15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten (FAS-Population). Ergebnisse nach Abschluss der Studie waren im ergänzenden Studienbericht nicht zu finden.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b><u>Operationalisierung</u></b> Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Es ist unklar, welche UE als Anzeichen, Symptome oder Progression der Grunderkrankung gewertet wurden und wer diese Einschätzung vornahm. Eine a priori Festlegung, welche PT und SOC dies betrifft, sind den Unterlagen nicht zu entnehmen. Während der Follow-up-Phase</p>

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<p>erfolgte ausschließlich die Erhebung von UE, die im Zusammenhang mit der Therapie mit Blinatumomab standen. Es ist nicht nachvollziehbar dargelegt, nach welchen Kriterien die Einschätzung des Zusammenhangs eines UE mit der Studienmedikation erfolgte und ob diese Erhebung standardisiert über alle Studienzentren geschah.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Die UE sind bis zum Ende der Core-Study valide erhoben. Eine Definition der UE, die als Anzeichen, Symptome oder Progression der Grunderkrankung in der Studie MT103-205 galten, liegt nicht vor. Somit ist unklar, welche UE nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.</p> <p>Während der Follow-up-Phase wurden lediglich jene UE erfasst und dokumentiert, die mit der Gabe der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Aufgrund dieser unterschiedlichen Erfassung ist das Auftreten von UE (Inzidenz) während der Core-Study und der Follow-up-Phase der Studie MT103-205 nicht miteinander vergleichbar. Die selektive Erfassung der UE in der Follow-up-Phase wird als nicht ausreichend valide erachtet, um ein umfassendes Bild zur Sicherheit ab 30 Tage nach Ende der Therapie aufzuzeigen. Die selektive Erfassung von UE, die im unmittelbaren Zusammenhang mit Blinatumomab stehen, lassen keine objektive Bewertung der Sicherheit während der Follow-up-Phase zu.</p> <p>UE von besonderem Interesse wurden nicht a priori vom pU festgelegt, sondern basierend auf der Fachinformation ausgewählt. Dieses Vorgehen wird als nicht valide zur Festlegung von UE von besonderem Interesse erachtet und ergebnisgesteuerte Auswahl von UE aus der Fachinformation kann nicht ausgeschlossen werden. Vor diesem Hintergrund werden UE von besonderem Interesse, wie sie im Herstellerdossier aufgeführt wurden, nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p>

Abkürzungen: SUE: schwerwiegende(s) UE; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(e)

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt:

- Gesamtüberleben und
- Sicherheit.

Die Endpunkte Komplettremission und minimale Resterkrankung (MRD) werden in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 7.



Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MT103-205

Studienphase	Core-Study											Follow-up
	Screening	Behandlungsphase Zyklus 1–5						Behandlungsfreie Zeit		Ende Core-Study		
	T -13 bis 0	T 1 bis 29						T 30 bis 43		30 Tage nach letzter Behandlung	Alle 3 Mo bis Studienmonat 12	
Endpunkt		T1	T2	T3	T8	T15	T22	T29	T42	T43		Alle 6 Mo bis Studienmonat 24
Gesamtüberleben	kontinuierlich											x
Komplettremission <sup>1)</sup>												
Blut	x	x	x	x	x	x	x		x <sup>2)</sup>	x	x	x
Knochenmark	x							x <sup>3)</sup>		x <sup>2)4)</sup>	x	x
Extramedulläre Erkrankung	x	Erhebungszeitpunkte unklar										
MRD	x							x <sup>3)</sup>		x <sup>2)4)</sup>	x	x
Sicherheit	kontinuierlich											x

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt der Phase II der Studie MT103-205

<sup>2)</sup> Untersuchung kann zwischen Tag 29 und Tag 42 erfolgen.

<sup>3)</sup> Untersuchung erfolgt nur während des 1. Therapiezyklus und nur, wenn keine Blasten im Blut nachweisbar sind.

<sup>4)</sup> Untersuchung erfolgt vor Start der Infusion.

Abkürzungen: Mo: Monat; MRD: Minimale Resterkrankung; T: Tag

### 2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie MT103-205 um eine unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Der pU legt historische Vergleichsstudien [1,6,13,14] zur Studie MT103-205 vor. Aufgrund der mangelnden Übereinstimmung der historischen Vergleichspopulationen mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet sowie der fehlenden Informationen hinsichtlich des Auswahlprozesses der historischen Kontrollpopulationen, Ein- und Ausschlusskriterien der Patientinnen und Patienten, Patientencharakteristika werden diese Vergleiche als hochgradig verzerrt und nicht valide eingestuft und in der Darstellung der Ergebnisse nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2).

### 2.5.4 Statistische Methoden

Der statistische Analyseplan der Studie MT103-205 wurde am 6. Februar 2013 finalisiert und es erfolgte ein Amendment am 25. November 2014. Die hier dargestellten statistischen Analysen beziehen sich auf den SAP Version 2.0 vom 25. November 2014.

#### Fallzahlplanung

Für die Phase I der Studie MT103-205 wurde keine formale Fallzahlplanung vorgenommen. Der pU plante, in dieser Phase zwischen 20 und 48 Patientinnen und Patienten zu untersuchen.

Die Phase II folgte einem Zwei-Stufen-Design. In Anlehnung an die vorgeschlagene Fallzahlplanung nach Simon [33] sollten 21 Patientinnen und Patienten in Stufe 1 und 19 Patientinnen und Patienten in Stufe 2 rekrutiert werden. Die Studie wäre in Phase II, Stufe 1 beendet worden, wenn nicht mehr als 2 der 21 Patientinnen und Patienten ein Ansprechen auf Blinatumomab erreicht hätten. Für die Fallzahlplanung wurden folgende Annahmen zugrunde gelegt:

- Signifikanzniveau 5 % (zweiseitig)
- 80 % Power
- Mindestwirksamkeit in Stufe 1: 10 % der Patientinnen und Patienten zeigen Komplettremission
- $H_0$ : weniger als 9/40 Patientinnen und Patienten erreichen Komplettremission

Die Studie sollte abgebrochen werden, wenn nicht mehr als 2 der geplanten 21 Patientinnen und Patienten in Stufe 1 eine Komplettremission erreichen. Die Studie wird als erfolgreich erachtet, wenn am Studienende mindestens 9 der angestrebten 40 Patientinnen und Patienten ein Ansprechen auf die Therapie erzielen. Die vorgeschlagene Fallzahl soll ermöglichen, dass die Chance, die Studie aufgrund falsch-negativer Ergebnisse zu Stufe 1 zu beenden, bei 0,046 liegt.

### **Analysepopulationen**

Im SAP wurden folgende für die Nutzenbewertung relevanten Analysepopulationen spezifiziert:

- Full Analysis Set (FAS): Das FAS umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden.
- Sicherheitspopulation: Die Sicherheitspopulation der beiden Studienphasen basiert auf dem FAS der jeweiligen Studienphase.
- Pooled Analysis Set (PAS): Das PAS umfasst alle Patientinnen und Patienten, die für die Therapie mit Blinatumomab mit der Dosis 5–15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  in der Phase I und II vorgesehen waren.

### **Statistische Modelle**

Für die Phase I der Studie MT103-205 wurden keine statistischen Hypothesen aufgestellt.

Für die Phase II der Studie MT103-205 im Zwei-Stufen-Design wurden folgende Annahmen formuliert:

- Der Anteil Patientinnen und Patienten mit Ansprechen sollte größer als 10 % sein (Mindestanforderung).
- Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ansprechen sollte für den Wirksamkeitsnachweis größer als 27,5 % sein.

Alle erhobenen Daten werden deskriptiv analysiert. Ereigniszeitinformationen werden gemäß der Methodik nach Kaplan-Meier ausgewertet [28]. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven werden jeweils die Quartile (Median, 25. und 75. Perzentile) inkl. der zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) nach Brookmeyer und Crowley 1982 berechnet [18].

Es werden keine Adjustierungen für multiples Testen vorgenommen und zusätzliche explorative Analysen mit Baseline-Variablen als Adjustierungsfaktoren können nach Ermessen durchgeführt werden.

## Fehlende Werte

Es wurde für die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Analysen kein Ersetzungsverfahren bei Vorliegen von fehlenden Werten angewendet.

## Subgruppenanalysen

Für die untersuchten Endpunkte konnten Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Die a priori geplanten Subgruppenmerkmale sind in Tabelle 1 dargestellt.

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Der Verlauf der Studie MT103-205 ist in Tabelle 8 und der Patientenfluss in Abbildung 3 dargestellt. Es wurden insgesamt 70 Patientinnen und Patienten in Phase I und II eingeschlossen und mit der jeweiligen 5–15 µg/m<sup>2</sup>/Tag-Dosierung Blinatumomab therapiert. Die Angaben beziehen sich auf die gepoolte FAS aus Phase I und II. Die Studie ist beendet, am 24.05.2016 besuchte der/die letzte Patient/in die Abschlussvisite. Der überwiegende Teil der Studienpopulation beendete die Studie aufgrund von Tod, gefolgt von 20 % der Patientinnen und Patienten, die das reguläre Studienende erreichten. Die Gesamtstudiendauer betrug im Median 6,1 Monate. Die Core-Study dauerte im Median 1,1 Monate, zur Dauer der Nachbeobachtungsphase im Anschluss an die Core-Study liegen keine separaten Angaben vor. Die Behandlungsdauer mit Blinatumomab in der Studienpopulation betrug im Median 28 Tage mit einer Spanne von 3,4 bis 146,4 Tagen.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben zur Studie MT103-205 zum Abschluss der Studie (24.05.2016)

Studie MT103-205	Blinatumomab
Einschluss in die Studie, n (%)	70 (100) <sup>1)</sup>
Studie beendet, n (%)	70 (100)
Grund der Beendigung der Studienteilnahme, n (%)	
Tod	48 (69)
Studienende erreicht	14 (20)
Entzug der Einverständniserklärung	6 (9)
Entscheidung des ärztlichen Personals	1 (1)
Lost to Follow-up	1 (1)
Andere	0
Protokollverletzung	0
Studiendauer in Monaten, Median (Min; Max) <sup>1) 2)</sup>	6,1 (0,2; 24,4)
Core-Study in Monaten, Median (Min; Max) <sup>1) 3)</sup>	1,1 (0,2; 7,8)
Follow-up-Phase	k. A.
Behandlungsdauer in Tagen <sup>4)</sup> , Median (Min; Max)	28,0 (3,4; 146,4)

<sup>1)</sup> Angabe beruht auf Patientenfluss im Modul 4 des Herstellerdossiers. In den Studienunterlagen wurde hierzu keine Information identifiziert.

<sup>2)</sup> Angabe beruht auf Kaplan-Meier-Methode.

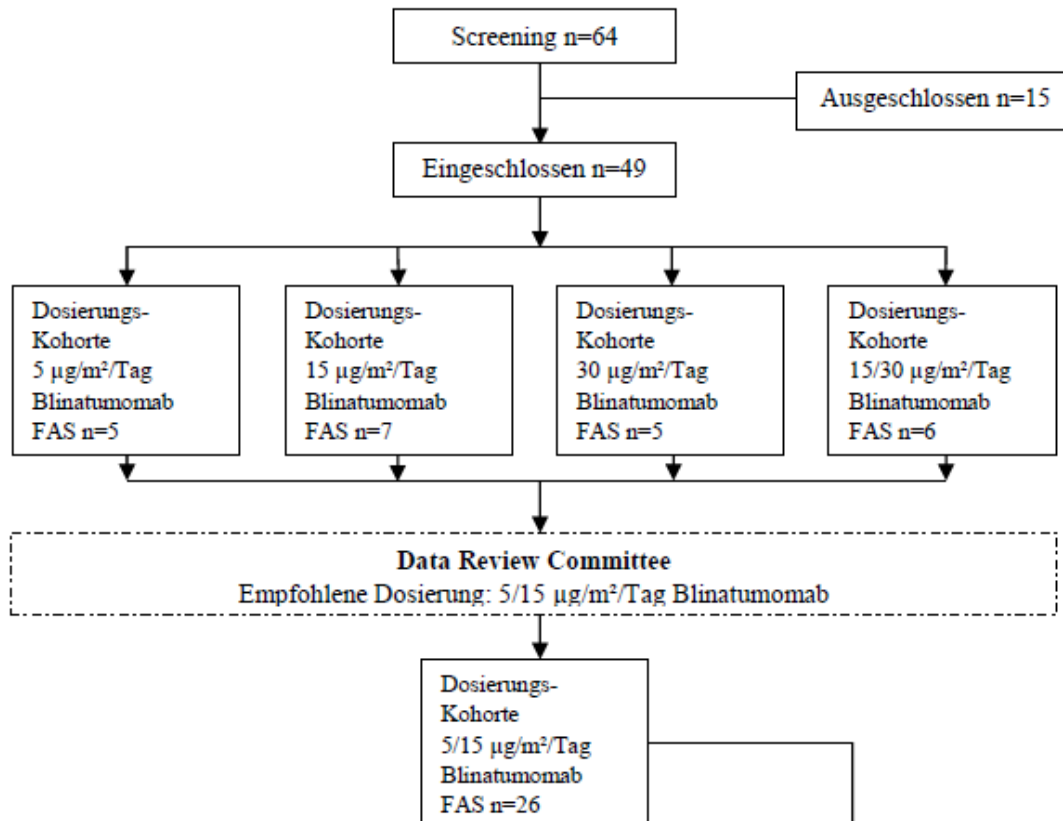
<sup>3)</sup> Studiendauer ergibt sich aus dem Datum der letzten Studienvisite und dem Tag der 1. Infusion mit Blinatumomab.

<sup>4)</sup> Die Dauer der Core-Study wurde berechnet ab dem Zeitpunkt der ersten Infusion mit Blinatumomab und der letzten Studienvisite der Core-Study. Re-Therapie mit Blinatumomab wurde nicht berücksichtigt.

<sup>5)</sup> Die Dauer der Infusion wurde berechnet aus Start- und Stoppzeiten der Infusion. Therapieunterbrechungen und Wiederaufnahme der Therapie während eines Zyklus wurden berücksichtigt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe

### Phase I: Dosis Evaluation



### Phase II: Untersuchung der Wirksamkeit

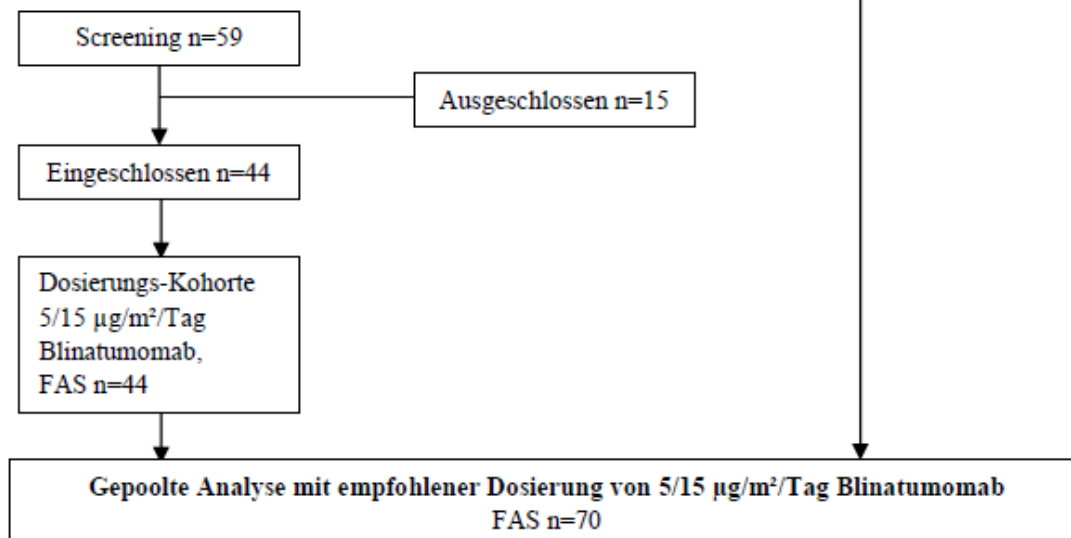


Abbildung 3: Patientenfluss der Studie MT103-205 [5]

Die Charakteristika der Studienpopulation der Studie MT103-205 ist in Tabelle 9 dargestellt. In der Phase I wurden vorwiegend Kleinkinder und Kinder unter 12 Jahren eingeschlossen, während in der Phase II Kleinkinder unter 2 Jahren kaum, aber dafür Jugendliche ab 12 bis 18 Jahren stärker vertreten waren (40 %). Die Patientinnen und Patienten waren zu zwei Drittel männlichen Geschlechts und vorwiegend kaukasischer Abstammung.

Gemäß den Einschlusskriterien litten alle Patientinnen und Patienten an einer B-Vorläuferzell-ALL und erfüllten die Kriterien des Anwendungsgebiets hinsichtlich Refraktär- oder Rezidivstatus oder vorangegangener alloSZT. Von den behandelten Patientinnen und Patienten wiesen insgesamt 40 eine vorangegangene alloSZT auf, 22 Patientinnen und Patienten waren therapierefraktär, von denen 2 Patientinnen und Patienten primär refraktär waren und 8 Patientinnen und Patienten hatten bereits mindestens 2 Rezidive erlitten.

Aus den Studienunterlagen waren keine Angaben zum Vorliegen einer extramedullären Erkrankung oder zum Karnofsky/Lansky-Index verfügbar. Insbesondere der Performance Index nach Karnofsky/Lansky wurde zwar laut Studienprotokoll erhoben, aber nicht deskriptiv für die gepoolte FAS ausgewertet.

Darüber hinaus fehlen Angaben zum Gewicht, d. h. Patientinnen und Patienten > 45 kg und ≤ 45 kg, Körperoberfläche, Philadelphia-Chromosom-Status und zum CD-19-Status, die entweder für die Beurteilung der Dosierung von Blinatumomab oder die Beurteilung der Patientenpopulation in Bezug auf das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [2] notwendig wären.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MT103-205 zu Baseline

Studie MT103-205	Blinatumomab		
	Phase I FAS N = 26	Phase II FAS N = 44	Phase I/II Gepoolte FAS N = 70
<i>Alter (Jahre), n (%)</i>			
Kleinkinder 1 Monat bis < 2 Jahre	8 (30,8)	2 (4,5)	10 (14,3)
Kinder 2 Jahre bis < 12 Jahre	16 (61,5)	24 (54,5)	40 (57,1)
Jugendliche 12 Jahre bis < 18 Jahre	2 (7,7)	18 (40,9)	20 (28,6)
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
männlich	15 (57,7)	32 (72,7)	47 (67,1)
weiblich	11 (42,3)	12 (27,3)	23 (32,9)
<i>Gewicht in kg</i>			
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	33,2 (20,0)
Median (Min; Max)	k. A.	k. A.	29,3 (8; 109)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>			
Kaukasier/weiß	22 (88,0)	33 (86,8)	55 (87,3)
Andere	3 (12,0)	5 (13,2)	8 (12,7)
<i>Region, n (%)</i>			
Europa	17 (65,4)	31 (70,5)	48 (68,6)
USA	9 (34,6)	13 (29,5)	22 (31,4)

Studie MT103-205	Blinatumomab		
	Phase I FAS N = 26	Phase II FAS N = 44	Phase I/II Gepoolte FAS N = 70
<b>Krankheitscharakteristika</b>			
<i>B-Vorläuferzell-ALL, n (%)<sup>1)</sup></i>	26 (100)	44 (100)	70 (100)
<i>Subtyp B-Vorläuferzell-ALL, n (%)<sup>1)</sup></i>			
C-ALL	10 (38,5)	27 (61,4)	37 (52,8)
Prä-B-ALL	11 (42,3)	13 (29,5)	24 (34,3)
Pro-B-ALL	5 (19,2)	3 (6,8)	8 (11,4)
unbekannt	0	1 (2,3)	1 (1,4)
<i>Anzahl vorangegang. Salvagetherapien, n (%)<sup>2)</sup></i>			
Keine	6 (23,1)	2 (4,5)	8 (11,4)
1 Therapie	7 (26,9)	34 (77,3)	41 (58,6)
2 Therapien	12 (46,2)	6 (13,6)	18 (25,7)
> 2 Therapien	1 (3,8)	2 (4,5)	3 (4,3)
<i>Anzahl Rezidive<sup>3)</sup>, n (%)</i>			
Kein Rezidiv	2 (7,7)	0 (0,0)	2 (2,9)
1 Rezidiv	9 (34,6)	22 (50,0)	31 (44,3)
2 Rezidive	10 (38,5)	19 (43,2)	29 (41,4)
> 2 Rezidive	5 (19,2)	3 (6,8)	8 (11,4)
<i>Refraktärität, n (%)</i>	N = 13	N = 26	N = 39
Primär refraktär	2 (7,7)	0	2 (2,9)
Refraktär, 1 Rezidiv, keine alloSZT	5 (19,2)	15 (34,1)	20 (28,6)
Refraktär, 1 Rezidiv, alloSZT	0	5 (11,4)	5 (7,1)
Refraktär, > 2 Rezidive, keine alloSZT	3 (11,5)	1 (2,9)	4 (5,7)
Refraktär, > 2 Rezidive, alloSZT	3 (11,5)	5 (11,4)	8 (11,4)
<i>Vorangegangene alloSZT und vorangegangene Rezidive<sup>2)</sup>, n (%)</i>			
Vorherige alloSZT	15 (57,7)	25 (56,8)	40 (57,1)
Keine alloSZT, kein vorheriges Rezidiv, refraktär	2 (7,7)	0	2 (2,9)
Keine alloSZT, 1 vorangegangenes Rezidiv, refraktär	5 (19,2)	15 (34,1)	20 (28,6)
Keine alloSZT, ≥ 2 vorangegangene Rezidive	4 (15,4)	4 (9,1)	8 (11,4)
<i>Blasten im Knochenmark in %<sup>4)</sup></i>			
Mittelwert (SD)	72,1 (23,8)	64,9 (25,03)	67,6 (24,67)
Median (Min; Max)	82 (18; 97)	70,5 (13; 98)	75,5 (13; 98)
<i>Zeit seit ALL-Diagnose in Monaten<sup>5)</sup></i>			
Mittelwert (SD)	31,84 (23,73)	43,18 (32,92)	38,96 (30,2)
Median (Min; Max)	23,8 (3,6; 88,6)	31,9 (8,3; 164,1)	29,6 (3,6; 164,1)
<i>Zeit zwischen ALL-Diagnose und 1. Rezidiv in Monaten<sup>6)</sup></i>			
	N = 9	N = 22	N = 31
Mittelwert (SD)	16,8 (11,0)	24,64 (22,23)	22,4 (19,8)
Median (Min; Max)	12,20 (4,9; 41,1)	19,11 (5,0; 112,3)	16,8 (4,9; 112,3)

Studie MT103-205	Blinatumomab		
	Phase I FAS N = 26	Phase II FAS N = 44	Phase I/II Gepoolte FAS N = 70
<i>Zeit seit letztem Rezidiv und Beginn der Therapie mit Blinatumomab in Monaten</i>	N = 24	N = 44	N = 68
Mittelwert (SD)	2,29 (2,24)	2,76 (3,02)	2,6 (2,8)
Median (Min; Max)	2,05 (0,1; 10,2)	1,92 (0,2; 13,7)	1,92 (0,1; 13,7)

<sup>1)</sup> Angabe gemäß der Knochenmarksmessung im Zentrallabor zu Screening. Wenn die Information fehlte (missing), so wurde auf die Information bei letztem Rezidiv oder Diagnose zurückgegriffen.

<sup>2)</sup> Die Therapielinie der Salvagetherapien ist die Anzahl der unterschiedlichen Therapieregime.

<sup>3)</sup> Rezidiv zu Studienbeginn wurde mitgezählt.

<sup>4)</sup> Angaben gemäß Ergebnissen des Zentrallabors.

<sup>5)</sup> Berechnung erfolgte relativ zum Start der ersten Infusion mit Blinatumomab.

<sup>6)</sup> Bezieht sich nur auf Patientinnen und Patienten, die ein 1. Rezidiv erlitten.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; Min: Minimum; Max: Maximum; SD: Standardabweichung

### Protokollverletzungen

Insgesamt traten bei 12 von 70 behandelten Patientinnen und Patienten Protokollverletzungen auf. Bei 9 Patientinnen und Patienten traten lediglich leichte Protokollverletzungen auf, die nicht zum Ausschluss von der Per-Protokoll-Analyse führten. Bei 5 Patientinnen und Patienten waren die Protokollverletzungen jedoch gravierend, sodass diese bei der Per-Protokoll-Analyse ausgeschlossen wurden. Als Gründe wurden für n = 4 die Verletzung des Einschlusskriteriums „morphologische und immunophänotypische Evidenz einer B-Vorläuferzell-ALL (pro-B-, prä-B-, common ALL) mit > 25 % Blasten im Knochenmark (M3) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses“ und für n = 1 unerlaubte Begleitmedikation während der Infusion mit Blinatumomab genannt.

### Begleitmedikation

Begleitmedikation wurde im jeweiligen Fallberichtsbogen dokumentiert. Während der Core-Study erhielten alle Patientinnen und Patienten Begleitmedikation. Mehr als die Hälfte der mit Blinatumomab therapierten Patientinnen und Patienten wurden mit Antibiotika i.v. (n = 70; 100 %); Kortikosteroiden i.v. (n = 70; 100 %); Analgetika (n = 67, 95,7 %); antineoplastischen Substanzen (n = 65; 92,9 %); Mittel für säurebedingte Erkrankungen (n = 57; 81,4 %); Gichtmitteln (n = 56; 80,0 %); Antimykotika i.v. (n = 60; 85,7 %); Antihistaminika i.v. (n = 51; 72,9 %); Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit (n = 51; 72,9 %); Diuretika (n = 40; 57,1 %) und antiviralen Mitteln i.v. (n = 42; 60,0 %) behandelt. Informationen zur anti-leukämischen Therapie während der Follow-up-Phase bis zum Ende der Studie, wie im Studienprotokoll geplant, wurden in den Studienunterlagen nicht identifiziert.

### Folgetherapien

Angaben zu Folgetherapien sind in den Studienunterlagen nicht ersichtlich. Dies gilt insbesondere für Chemotherapien, die statt einer Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab oder einer alloSZT durchgeführt werden konnten. Informationen zu alloSZT während der Studie MT103-205 sind im Studienbericht enthalten. Bis Abschluss der Studie erhielten 25 von 70 Patientinnen und Patienten eine alloSZT. Davon erhielten 13 Patientinnen und Patienten eine alloSZT nachdem und 12 Patientinnen und Patienten ohne dass diese eine Komplettremission während der ersten 2 Therapiezyklen mit Blinatumomab erreichten.

## 2.6.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

Bis zum Studienende sind 48 der 70 Patientinnen und Patienten der Studie MT103-205 verstorben (*Tabelle 10*). Es wurden 22 Patientinnen und Patienten zensiert, von denen 14 bis zum Studienende überlebten und 8 Patientinnen und Patienten die Studie vorzeitig abbrachen. Die mediane Überlebenszeit beträgt 7,5 Monate [95%-KI: 4,0; 11,8].

*Tabelle 10: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie MT103-205 zu Studienende 24.05.2016*

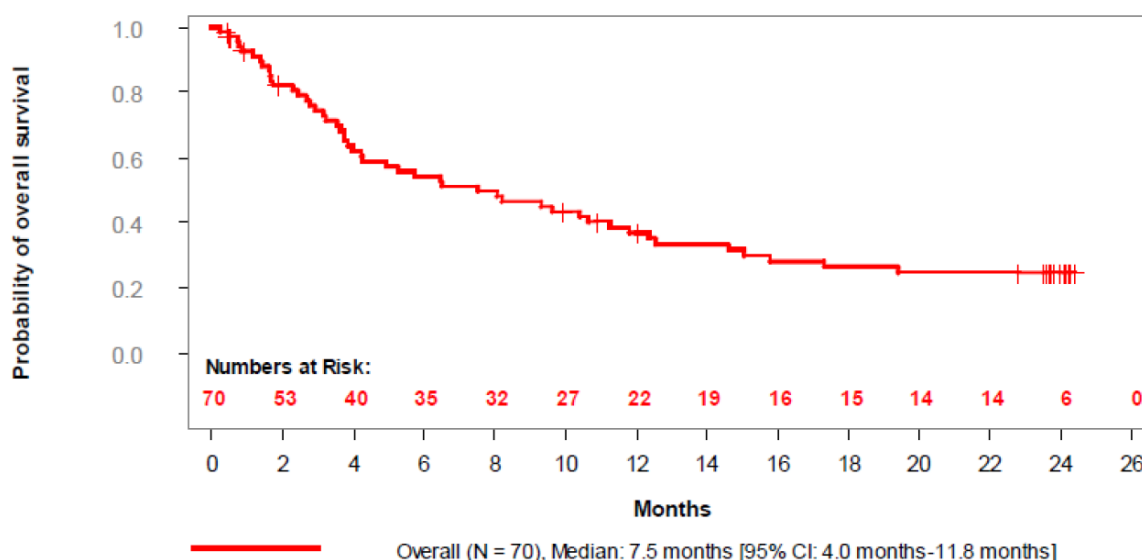
Studie MT103-205	Blinatumomab FAS (N = 70)
Tod, n (%)	48 (68,6)
Zensierungen, n (%)	22 (31,4)
Lebend zu Studienende	14 (20,0)
Vorzeitiger Studienabbruch	8 (11,4)
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	23,8 <sup>2)</sup>
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] <sup>1)</sup>	7,5 [4,0; 11,8]

<sup>1)</sup> Berechnungen basieren auf Kaplan-Meier Methode.

<sup>2)</sup> Der Bezug dieser Angabe ist unklar und die mediane Beobachtungszeit erscheint nicht plausibel im Vergleich zur medianen Überlebenszeit.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe verfügbar; n. b.: nicht berechenbar

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Studienpopulation unter Risiko nach Beginn der Therapie stark abnimmt und sich bis Studienmonat 6 halbiert. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten verstirbt innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn mit Blinatumomab. Zu diesem Zeitpunkt befinden sich noch 22 der 70 Patientinnen und Patienten unter Risiko, d. h. diese Patientinnen und Patienten sind noch nicht verstorben oder zensiert. Zu Studienmonat 22 verkleinert sich die Population unter Risiko auf 14 von 70 Patientinnen und Patienten.



*Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie MT103-205 zum Studienende (24.05.2016), FAS-Population*



Subgruppenanalysen, die gemäß SAP Version 2 a priori geplant waren, wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben für folgende Merkmale präsentiert: Alter (< 2 Jahre, 2 bis 6 Jahre, 7 bis 17 Jahre), Anzahl vorangegangener Rezidive, Anzahl vorangegangener Salvage-Therapien. Zusätzlich werden Subgruppenanalysen für geographische Region (Europa vs. USA) und Anzahl Blasten zu Baseline (Krankheitsschwere: < 50 %; ≥ 50 %) durchgeführt, die für die Nutzenbewertung von Relevanz sind. Ergebnisse anderer, nicht a priori geplanter Subgruppenanalysen bzw. Subgruppenanalysen ohne besondere Relevanz für die Nutzenbewertung werden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Für die Subgruppenmerkmale geographische Region, Alter und Anzahl Blasten zu Baseline waren die Ergebnisse zum Gesamtüberleben konsistent mit denen der Gesamtpopulation. Für die Subgruppenmerkmale Anzahl vorangegangener Rezidive und Anzahl vorangegangener Salvage-Therapien ist aufgrund der geringen Personenzahlen in einer oder mehrerer Subgruppenausprägungen keine Aussage zum Gesamtüberleben ableitbar.

### 2.6.3 Morbidität

#### Komplettremission

Der primäre Endpunkt Komplettremission, d. h. kein Nachweis zirkulierender Blasten oder extramedullärer Erkrankung und weniger als 5 % Blasten im Knochenmark, wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt (Tabelle 11). Komplettremission wurde innerhalb der ersten 2 Therapiezyklen von 27 der 70 Patientinnen und Patienten (38,6 %) erreicht. Davon erreichten 12 Patientinnen und Patienten eine Komplettremission mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes, 11 Patientinnen und Patienten eine Komplettremission mit partieller Erholung des peripheren Blutbildes und 4 Patientinnen und Patienten eine Komplettremission ohne vollständige oder partielle Erholung des peripheren Blutbildes.

*Tabelle 11: Ergebnisse zum primären Endpunkt Komplettremission<sup>1)</sup> innerhalb der ersten 2 Therapiezyklen mit Blinatumomab in der Studie MT103-205 zum Datenschnitt 12.01.2015*

<b>Studie MT103-205</b>	<b>Blinatumomab FAS (N = 70)</b>
Komplettremission <sup>1)</sup> innerhalb der ersten 2 Zyklen, n (%)	27 (38,6)
CR	12 (17,1)
CRh	11 (15,7)
Komplettremission ohne vollständige o. partielle Erholung des peripheren Blutbildes	4 (5,7)
Komplettremission [95%-KI] <sup>2)</sup>	38,6 [27,2; 51,0]

<sup>1)</sup> Der Endpunkt Komplettremission beinhaltet folgende 3 Definitionen: CR, CRh und Komplettremission ohne vollständige oder partielle Erholung des peripheren Blutbildes (siehe Tabelle 5).

<sup>2)</sup> Zweiseitiges exaktes 95%-Konfidenzintervall

Abkürzungen: CR: Komplettremission mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes; CRh: Komplettremission mit partieller Erholung des peripheren Blutbildes; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall

#### Minimale Resterkrankung (MRD)

Der Endpunkt MRD wird ergänzend dargestellt. Die Bestimmung der MRD erfolgte entweder ausschließlich über Durchflusszytometrie in den USA oder mittels PCR und Durchflusszytometrie in Europa. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass bei 4 Patientinnen und Patienten die Einschätzung zur MRD zwischen den beiden Messverfahren voneinander abwich. Dabei lag bei 3

Patientinnen und Patienten ein Nichtansprechen gemäß PCR und eine komplette MRD-Remission gemäß Durchflusszytometrie vor. Diese 3 Patientinnen und Patienten wurden der kompletten MRD-Remission zugeordnet. Ein Patient oder eine Patientin wies eine komplette MRD-Remission gemäß PCR, aber ein Nichtansprechen nach Durchflusszytometrie auf. Dieser Patient oder diese Patientin wurde als Nichtansprecher (keine MRD-Remission) gewertet.

*Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Erreichen MRD-Remission innerhalb der ersten zwei Therapiezyklen mit Blinatumomab in der Studie MT103-205 zum Datenschnitt 12.01.2015*

<b>Studie MT103-205</b>	<b>Blinatumomab FAS (N = 70)</b>
Patientinnen und Patienten ohne MRD-Messung, n (%)	8 (11,4)
Patientinnen und Patienten mit MRD-Remission <sup>1)</sup> innerhalb der ersten 2 Zyklen, n, % [95%-KI]	15 21,4 [12,5; 32,9]
Patientinnen und Patienten mit kompletter MRD-Remission <sup>2)</sup> innerhalb der ersten 2 Zyklen, n, % [95%-KI]	15 21,4 [12,5; 32,9]
<i>Patientinnen und Patienten mit Komplettremission innerhalb der ersten 2 Zyklen</i>	<i>N = 27</i>
Patientinnen und Patienten ohne MRD-Messung, n (%)	1 (3,7)
Patientinnen und Patienten mit MRD-Remission <sup>1)</sup> innerhalb der ersten 2 Zyklen, n, % [95%-KI]	14 51,9 [31,9; 71,3]
Patientinnen und Patienten mit kompletter MRD-Remission <sup>2)</sup> innerhalb der ersten 2 Zyklen, n, % [95%-KI]	14 51,9 [31,9; 71,3]

<sup>1)</sup> Definiert als MRD-Remissionsrate unter  $10^{-4}$  innerhalb von 2 Behandlungszyklen, gemessen mittels PCR oder Durchflusszytometrie.

<sup>2)</sup> Definiert als MRD-Remissionsrate unterhalb der Nachweisgrenze innerhalb von 2 Behandlungszyklen, gemessen mittels PCR oder Durchflusszytometrie.

Abkürzungen: CR: Komplettremission; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion

Insgesamt wiesen 15 Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten 2 Therapiezyklen eine (komplette) MRD-Remission auf (Tabelle 12). Der Großteil, n = 13, erreichte die MRD-Remission im ersten und 2 Patienten und Patientinnen erreichten die MRD-Remission im zweiten Therapiezyklus. Im dritten Therapiezyklus zeigte ein/e weitere/r Studienteilnehmer/in eine MRD-Remission. In den folgenden Therapiezyklen wurde dies von keiner weiteren Patientin oder Patienten erreicht. Betrachtet man die Patientinnen und Patienten, die eine Komplettremission innerhalb der Induktionstherapie mit Blinatumomab erreichten, so wiesen die Hälfte der Patientinnen und Patienten, nämlich 14 von 27 Personen, eine (komplette) MRD-Remission auf (Tabelle 12).

Subgruppenanalysen, die gemäß SAP Version 2 a priori geplant waren, wurden für den Endpunkt MRD-Remission für folgende Merkmale präsentiert: Alter (< 2 Jahre, 2 bis 6 Jahre, 7 bis 17 Jahre), Anzahl vorangegangener Rezidive, Anzahl vorangegangener Salvage-Therapien. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für geographische Region (Europa vs. USA) und Anzahl Blasten zu Baseline (Krankheitsschwere: < 50 %; ≥ 50 %) durchgeführt. Für die Subgruppenmerkmale geographische Region und Anzahl Blasten zu Baseline waren die Ergebnisse zur MRD-Remission konsistent mit denen der Gesamtpopulation. Für die Subgruppenmerkmale Alter, Anzahl vorangegangener Rezidive und Anzahl vorangegangener Salvage-Therapien ist aufgrund der geringen Personenzahlen oder aufgrund geringer Ereigniszahlen in einer oder mehrerer Subgruppenausprägungen keine Aussage zur MRD-Remission ableitbar.

## 2.6.4 Lebensqualität

In der Studie MT103-205 wurden keine Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

## 2.6.5 Sicherheit

Analysen der Sicherheitsendpunkte erfolgten in der Sicherheitspopulation, die der FAS-Population entsprach. Insgesamt erhielten 70 Patientinnen und Patienten eine Infusion mit Blinatumomab (Zyklus 1). Den zweiten Zyklus begannen 23 Patientinnen und Patienten, den dritten Zyklus 8 Patientinnen und Patienten und Zyklus 4 und 5 wurden von jeweils 3 Patientinnen und Patienten begonnen. Eine Re-Therapie mit Blinatumomab innerhalb der Studie MT103-205 wurde bei einem Patienten oder einer Patientin durchgeführt. Insgesamt betrug die Therapiedauer mit Blinatumomab im Mittel 38,43 (SD: 29,96) Tage und im Median 28 (Min: 3,4; Max: 146,4) Tage.

Die Nachbeobachtungsdauer betrug im Median für Sicherheit während der Core-Study 1,1 Monate mit einer Spanne (Min; Max) von 0,2 bis 7,8 Monaten. Alle Patientinnen und Patienten schlossen die Core-Study ab und 63 Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 12.01.2015 in die Follow-up-Phase eingetreten. Gleichzeitig wird berichtet, dass 11 der 70 Patientinnen und Patienten zum Datenschnitt am 12.01.2015 während der Core-Study verstorben sind. Es ist somit unklar, wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich in die Follow-up-Phase eingetreten sind und hinsichtlich Sicherheit nachbeobachtet wurden. Im ergänzenden Studienbericht vom 19. September 2016 konnten keine Informationen zur Klärung der Inkonsistenz gefunden werden. Es wird in diesem Dokument auf die Ergebnisse zur Sicherheit zum Datenschnitt 12.01.2015 verwiesen und das Auftreten von 5 weiteren Todesfällen berichtet. Detaillierte Ergebnisse weiterer UE, die bis zum Studienende auftraten, sind nicht aufgeführt.

In Tabelle 13 ist die Zusammenfassung der UE der Studie MT103-25 ab Therapiebeginn mit Blinatumomab bis 30 Tage nach Therapieende dargestellt. Bei allen Patientinnen und Patienten traten UE auf und bei 80 % der Patientinnen und Patienten wiesen diese einen Schweregrad von mindestens 3 oder höher auf. Schwerwiegende UE wurden bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten dokumentiert. Die Therapie mit Blinatumomab wurde von 4 Patientinnen und Patienten aufgrund von UE abgebrochen.

*Tabelle 13: Zusammenfassung der UE in der Studie MT103-205, Therapiebeginn bis 30 Tage nach Therapieende (Core-Study)<sup>1)</sup>, Datenschnitt 12.01.2015*

Patientinnen und Patienten mit mindestens einem ..., n (%)	Blinatumomab N = 70
UE	70 (100)
UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq 3$	61 (87,1)
SUE	39 (55,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	4 (5,7)

<sup>1)</sup> UE traten auf zwischen dem Start der Therapie mit Blinatumomab bis 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während der Core-Study oder UE traten auf zwischen dem Start der Re-Therapie mit Blinatumomab und 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während Re-Therapie.

Abkürzungen: NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegende UE; UE: Unerwünscht(e) Ereignis(se)

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

### Unerwünschte Ereignisse

UE, die während der Core-Study mit einer Inzidenz von  $\geq 10\%$  in der Studie MT103-205 auftraten, sind in Tabelle 14 dargestellt. Mit Abstand der größte Teil der Patientinnen und Patienten (91,4 %) berichtete UE in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. UE in den SOC „Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Untersuchungen“ traten bei mehr als 60 % der Patientinnen und Patienten und UE in der SOC „Infektionen und Infestationen“ bei der Hälfte, nämlich 35 Patientinnen und Patienten auf. Alle verbleibenden UE wurden von weniger als der Hälfte der Studienpopulation berichtet.

Tabelle 14: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  in der Studie MT103-205 Therapiebeginn bis 30 Tage nach Therapieende (Core-Study)<sup>1)</sup>, Datenschnitt 12.01.2015

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mind. einem Ereignis, n (%)	Blinatumomab N = 70
<b>Infektionen und Infestationen</b>	<b>35 (50,0)</b>
Rhinitis	7 (10,0)
<b>Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems</b>	<b>44 (62,9)</b>
Anämie	29 (41,4)
Thrombozytopenie	15 (21,4)
Febrile Neutropenie	14 (20,0)
Leukopenie	9 (12,9)
Neutropenie	12 (17,1)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>11 (15,7)</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	8 (11,4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>29 (41,4)</b>
Hypokaliämie	15 (21,4)
Hypophosphatämie	10 (14,3)
Hypokalzämie	8 (11,4)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>10 (14,3)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>34 (48,6)</b>
Kopfschmerz	21 (30,0)
<b>Erkrankungen des Auges</b>	<b>10 (14,3)</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>11 (15,7)</b>
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	<b>25 (35,7)</b>
Hypertonie	18 (25,7)
Hypotonie	10 (14,3)

<b>MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term</b> Patientinnen und Patienten mit mind. einem Ereignis, n (%)	<b>Blinatumomab</b> <b>N = 70</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	<b>29 (41,4)</b>
Husten	14 (20,0)
Epistaxis	10 (14,3)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>45 (64,3)</b>
Nausea	23 (32,9)
Erbrechen	17 (24,3)
Abdominalschmerz	13 (18,6)
Diarrhö	9 (12,9)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>14 (20,0)</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>30 (42,9)</b>
Rückenschmerz	14 (20,0)
Schmerzen in den Extremitäten	8 (11,4)
Knochenschmerz	7 (10,0)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>7 (10,0)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>64 (91,4)</b>
Pyrexie	56 (80,0)
<b>Untersuchungen</b>	<b>43 (61,4)</b>
Alanin-Aminotransferase erhöht	13 (18,6)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	10 (14,3)
Gewichtszunahme	12 (17,1)
Neutrophilenzahl vermindert	9 (12,9)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (14,3)
Leukozytenzahl vermindert	8 (11,4)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	7 (10,0)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>15 (21,4)</b>

<sup>1)</sup> UE traten auf zwischen dem Start der Therapie mit Blinatumomab bis 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während der Core-Study oder UE traten auf zwischen dem Start der Re-Therapie mit Blinatumomab und 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während Re-Therapie.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünscht(e) Ereignis(se)

### **Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad $\geq 3$**

UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$ , die während der Core-Study mit einer Inzidenz von  $\geq 5\%$  in der Studie MT103-205 auftraten, sind in Tabelle 15 dargestellt. Insgesamt erlitten ca. zwei Drittel der Patientinnen und Patienten ein UE des Schweregrades 3 und höher. UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten zwar insgesamt bei sehr vielen Patientinnen und Patienten auf (91,4%), jedoch erreichten diese bei einem deutlich kleineren Anteil, 18,6% (n = 13 Patientinnen und Patienten) den Schweregrad 3 und höher. Ähnlich verhielt sich dies in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. In der SOC „Erkrankungen des

Bluts und des Lymphsystems“ zeigte der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten, die dieses UE berichteten, einen Schweregrad 3 und höher (n = 38; 54 %).

*Tabelle 15: UE NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$  mit Inzidenz  $\geq 5$  % in der Studie MT103-205 Therapiebeginn bis 30 Tage nach Therapieende (Core-Study)<sup>1)</sup>, Datenschnitt 12.01.2015*

<b>MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term</b> Patientinnen und Patienten mit mind. einem Ereignis, n (%)	<b>Blinatumomab</b> <b>N = 70</b>
<b>Infektionen und Infestationen</b>	18 (25,7)
<b>Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems</b>	38 (54,3)
Anämie	25 (35,7)
Thrombozytopenie	15 (21,4)
Febrile Neutropenie	12 (17,1)
Neutropenie	12 (17,1)
Leukopenie	7 (10,0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	6 (8,6)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	4 (5,7)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	15 (21,4)
Hypokaliämie	12 (17,1)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	6 (8,6)
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	4 (5,7)
Hypertonie	4 (5,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	9 (12,9)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	6 (8,6)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	4 (5,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	13 (18,6)
Pyrexie	10 (14,3)
<b>Untersuchungen</b>	24 (34,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	11 (15,7)
Neutrophilenzahl vermindert	9 (12,9)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	8 (11,4)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (14,3)
Leukozytenzahl vermindert	7 (10,0)

<sup>1)</sup> UE traten auf zwischen dem Start der Therapie mit Blinatumomab bis 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während der Core-Study oder UE traten auf zwischen dem Start der Re-Therapie mit Blinatumomab und 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während Re-Therapie.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünscht(e) Ereignis(se)

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE, die während der Core-Studie mit einer Inzidenz von  $\geq 5\%$  in der Studie MT103-205 auftraten, sind in Tabelle 16 dargestellt. Insgesamt erlitt ca. ein Drittel der mit Blinatumomab therapierten Patientinnen und Patienten ein SUE. Am häufigsten traten SUE in den SOC „Infektionen und Infestationen“ (21,4 %) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (17,1 %) auf.

Tabelle 16: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  in der Studie MT103-205 Therapiebeginn bis 30 Tage nach Therapieende (Core-Study)<sup>1)</sup>, Datenschnitt 12.01.2015

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mind. einem Ereignis, n (%)	Blinatumomab N = 70
<b>Infektionen und Infestationen</b>	<b>15 (21,4)</b>
<b>Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems</b>	<b>8 (11,4)</b>
Febrile Neutropenie	8 (11,4)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>5 (7,1)</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	4 (5,7)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>6 (8,6)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	<b>6 (8,6)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>4 (5,7)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>12 (17,1)</b>
Pyrexie	8 (11,4)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>5 (7,1)</b>

<sup>1)</sup> UE traten auf zwischen dem Start der Therapie mit Blinatumomab bis 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während der Core-Studie oder UE traten auf zwischen dem Start der Re-Therapie mit Blinatumomab und 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während Re-Therapie.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: schwerwiegende(s) UE; UE: Unerwünscht(e) Ereignis(se)

### UE von besonderem Interesse

Zu UE von besonderem Interesse wurde keine a priori Auswahl getroffen bzw. keine Informationen hierzu im Studienprotokoll festgehalten. Auf die Darstellung der post-hoc bestimmten UE von Interesse (EOI: Events of interest) wird an dieser Stelle verzichtet (siehe Tabelle 6).

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

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

Gemäß Fachinformation ist Blinatumomab indiziert zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläuferzell-ALL, die refraktär oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloSZT rezidiert ist.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie schloss Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Monat bis unter 18 Jahren ein. Damit wurden in der Studie Kinder jünger als 1 Jahr untersucht, die vom Anwendungsgebiet nicht umfasst waren.

Gemäß Einschlusskriterien der Studie MT103-205 erfüllen alle Patientinnen und Patienten die Krankheitscharakteristika hinsichtlich Vortherapie, Rezidiv- bzw. Refraktärstatus. Jedoch wurden keine Ein- oder Ausschlusskriterien zum Philadelphia-Chromosom- oder CD19-Status spezifiziert. Aus den Charakteristika der Studienpopulation sind diese Angaben ebenfalls nicht ersichtlich, sodass unklar ist, ob die im Anwendungsgebiet formulierten Einschränkungen zum Philadelphia-Chromosom- oder CD19-Status von allen Patientinnen und Patienten erfüllt waren. In der Studie war ein Einschlusskriterium, dass der Blastenanteil im Knochenmark mindestens 25 % betragen muss. Dies könnte zu einer Selektion von Kindern und Jugendlichen mit ausgeprägterer Krankheitsschwere geführt haben. Das Kriterium zur Blastenzahl ist im Anwendungsgebiet nicht benannt, was bedeutet, dass eine Therapie auch für Patientinnen und Patienten mit weniger als 25 % Blasten im Knochenmark infrage kommt. Diese Patientinnen und Patienten wurden in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

Blinatumomab wurde ohne Besonderheiten zugelassen, jedoch wurde seitens der Zulassungsbehörde die Forderung nach Langzeituntersuchungen (post-authorisation safety study - PASS) zur Sicherheit im Rahmen der Studie 20120215 verfasst.

### **3.2 Design und Methodik der Studien**

#### **Studie MT103-205**

Die Studie MT103-205 ist eine unkontrollierte, multizentrische Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender/refraktärer B-Vorläuferzell-ALL. Die Studie ist abgeschlossen (letzte Visite: 24.05.2016) und es liegt der ergänzende Studienbericht zum Studienbericht der primären Analyse (Datenschnitt 12.01.2015) vor. Die Studie umfasst 2 Phasen: Phase I dient der Untersuchung unterschiedlicher Dosen Blinatumomab (Dosis-Findungs-Studie), von denen eine Dosis Blinatumomab in der darauffolgenden Phase II der Studie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wurde. In der Nutzenbewertung wurde lediglich der Teil der Population berücksichtigt, der mit der empfohlenen Dosis von 5–15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab therapiert wurde. Dies umfasste n = 26 Patientinnen und Patienten aus Phase I und n = 44 Patientinnen und Patienten aus Phase II der Studie MT103-205. Die Studie gliederte sich in die Core-Studie, die die Dosisfindung und Therapie (+ 30 Tage) mit Blinatumomab in den Phasen I und II umfasst, und die darauffolgende Follow-up-Phase, in der Patientinnen und Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und selektiv hinsichtlich Sicherheit nachbeobachtet wurden.



Die Therapie mit Blinatumomab in der Studie MT103-205 entsprach nicht vollumfänglich den Vorgaben der Fachinformation [2]. In der Fachinformation ist eine Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht  $< 45$  kg und  $\geq 45$  kg vorgesehen. Dabei sollte bei einem Körpergewicht ab 45 kg eine Festdosis verabreicht werden und lediglich für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von unter 45 kg eine Dosis basierend auf der Körperoberfläche verabreicht werden. In der Studie MT103-205 wurden jedoch alle Patientinnen und Patienten, unabhängig vom Körpergewicht, mit einer Dosierung nach Körperoberfläche therapiert. Dieses Vorgehen ist für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg fachinformationskonform, jedoch für Patientinnen und Patienten mit höherem Körpergewicht gemäß Fachinformation nicht zulässig. Anhand der Patientencharakteristika ist nicht ersichtlich, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit zulassungskonformer Therapie in der Studie ist, da Körpergewicht stratifiziert nach  $< 45$  kg und  $\geq 45$  kg nicht angegeben wurde. Das Körpergewicht betrug zu Baseline im Median 29,3 kg mit einer Spanne von 8 bis 109 kg, sodass zumindest bei einem Teil der Patientenpopulation eine nicht fachinformationskonforme Dosierung in der Studie vorlag.

Darüber hinaus war in der Studie spezifiziert, dass eine Re-Therapie für Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 3 Monaten in Komplettremission ein hämatologisches Rezidiv erlitten, infrage kommt. Jedoch war die Re-Therapie nur bis zu dem Zeitpunkt möglich, bis der letzte Patient oder die letzte Patientin die Core-Study abgeschlossen hatte. Dieses Vorgehen birgt zum einen Verzerrungspotential, da nicht alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen die Möglichkeit hatten, an einer Re-Therapie teilzunehmen, da diese zeitlich auf die Core-Study beschränkt blieb. Zum anderen ist eine Re-Therapie nicht Teil der zulassungskonformen Therapie mit Blinatumomab und könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, denn für die vorliegende Nutzenbewertung ist lediglich die erste Therapie mit Blinatumomab von Interesse. Da während der Studie MT103-205 jedoch nur ein Patient oder eine Patientin eine Re-Therapie mit Blinatumomab erhielt, wird von einer geringen Verzerrung ausgegangen.

In der Studie MT103-205 war nach Erreichen einer Komplettremission während der Induktion mit Blinatumomab eine Konsolidierung mit Blinatumomab vorgesehen. Alternativ konnten Patientinnen und Patienten statt einer Konsolidierung mit Blinatumomab eine alloSZT oder andere Chemotherapie erhalten. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, anhand welcher Kriterien die Entscheidung über die Art der Post-Induktionstherapie getroffen wurde und ob diese Entscheidung standardisiert für alle Studienteilnehmenden über alle Studienzentren gleichermaßen erfolgte. Zudem ist in den Studienunterlagen nicht dargestellt, wie viele Patientinnen und Patienten eine andere Chemotherapie statt einer Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab erhielten. Informationen zur Durchführung einer alloSZT sind im Studienbericht aufgeführt, jedoch war ersichtlich, dass eine alloSZT nicht unmittelbar an das Erreichen einer Komplettremission während der ersten 2 Zyklen Blinatumomab geknüpft war. Eine alloSZT erhielten 13 von 27 Patientinnen und Patienten, die eine Komplettremission erreichten, und 12 von 43 Patientinnen und Patienten ohne Erreichen einer Komplettremission. Dies zeigt, dass das Erreichen der Komplettremission kein hinreichendes Kriterium für die Durchführung einer alloSZT darstellt. Andere mögliche Einflussfaktoren und Gründe für die Durchführung einer alloSZT sind in der Studie MT103-205 nicht dargelegt.

Neben den fehlenden Angaben zu Folgetherapien konnten bestimmte Patientencharakteristika nicht identifiziert werden. Insbesondere das Vorliegen einer extramedullären Erkrankung und der

Karnofsky/Lansky-Index könnten weiteren Aufschluss über die Krankheitsschwere und den Allgemeinzustand der Patientenpopulation geben. Aus den dargelegten Angaben ist ersichtlich, dass sich alle Patientinnen und Patienten in dem vom Anwendungsgebiet vorgegebenen Erkrankungszustand bzgl. Rezidiv- und Refraktärstatus befanden. In der Phase I waren deutlich mehr Kleinkinder unter 2 Jahren als in der Phase II eingeschlossen. In der Phase II wurden hingegen Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren stärker berücksichtigt, was Unterschiede in der Zeit seit ALL-Diagnose zwischen den FAS-Populationen der Phase I und II erklären könnte.

Der primäre Endpunkt der Phase II der Studie MT103-205 war das Erreichen der Komplettremission während der ersten 2 Therapiezyklen mit Blinatumomab. Aus den Studienunterlagen kann die Operationalisierung des Endpunkts nicht vollumfänglich nachvollzogen werden. Es ist unklar, ob die Messungen der Laborparameter und des Knochenmarks lokal oder zentral durchgeführt wurden. Ebenso blieb offen, ob die lokalen Bewertungen bzw. Messungen standardisiert erfolgten. Dies gilt ebenso für die Erhebung der extramedullären Erkrankung. Aus den Unterlagen ist nicht ersichtlich, ob Patientinnen und Patienten bei Therapiebeginn extramedulläre Erkrankungen aufwiesen bzw. wie das Vorliegen dieser Erkrankung im Verlauf der Studie bestimmt wurde.

Die statistischen Analysen der Studie MT103-205 wurden a priori geplant und sind gemeinsam mit der Fallzahlplanung, basierend auf dem Endpunkt Komplettremission, nachvollziehbar dargelegt. Der Studienverlauf ist nicht komplett nachvollziehbar bzw. konnte die Angabe zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus Modul 4 nicht in den Studienunterlagen identifiziert werden. Der Patientenfluss ab Therapiebeginn mit Blinatumomab ist größtenteils nachvollziehbar. Es ergibt sich aus der Anzahl der Todesfälle während der Core-Study (n = 11) und der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Follow-up-Phase eintraten (n = 63), eine nicht nachvollziehbare Inkonsistenz bei 4 Patientinnen und Patienten. Angaben zur Nachbeobachtungsdauer der Follow-up-Phase konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential der Studie wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

### **Evidenztransfer mittels Studie 00103311 (TOWER)**

Der vom pU im Herstellerdossier vorgeschlagene Evidenztransfer der Studie 00103311 (TOWER) auf das vorliegende Anwendungsgebiet bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Zulassung von Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich auf Evidenz mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten beruht [19]. Darüber hinaus legen Untersuchungen und die Darstellungen des pU im Modul 3 des Herstellerdossiers [4] nahe, dass Unterschiede im Erkrankungsbild hinsichtlich Prognose und Ansprechraten zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten und Patientinnen bestehen. Fast die Hälfte der Kinder erreicht nach 2 Rezidiven einer B-Zell-ALL ein Ansprechen, welches hingegen von weniger als jedem vierten Erwachsenen in einer vergleichbaren Erkrankungssituation erreicht wird [23,24,35]. Das Gesamtüberleben erscheint zudem bei Kindern höher als bei Erwachsenen in der gleichen Erkrankungs- und Therapielinie [20,24,29,31], sodass von hinreichenden Unterschieden im Erkrankungsbild der B-Zell-ALL zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ausgegangen werden muss. Daneben bestehen bzgl. des Rezidiv- und Refraktärstatus Diskrepanzen zwischen dem hier zu

bewertenden Anwendungsgebiet, der zulassungsbegründenden Studie MT103-205 und der untersuchten Patientenpopulation in der Studie 00103311 (TOWER). In der Studie 00103311 (TOWER) wurden lediglich primär refraktäre Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Therapierefraktärität war in der Studie MT103-205 nicht nur auf die Ersttherapie beschränkt, sodass sich die untersuchten Patientenpopulationen der beiden Studien hinsichtlich des Refraktärstatus unterscheiden. In der Studie 00103311 (TOWER) wurden zudem Patientinnen und Patienten mit erstem (frühem) Rezidiv, unabhängig ob eine vorherige allogene Stammzelltransplantation erfolgte, untersucht. In der Studie MT103-205 wurden jedoch Kinder und Jugendliche erst nach 2 Rezidiven eingeschlossen bzw. waren Patientinnen und Patienten mit erstem Rezidiv nur relevant, wenn sie vorher eine SZT erhalten hatten. Dies legt nahe, dass die pädiatrischen Patientinnen und Patienten sich in einem fortgeschrittenerem Erkrankungszustand befanden als die erwachsenen Patientinnen und Patienten der Studie 00103311 (TOWER). Hierzu legt der pU im Modul 3 des Herstellerdossiers dar, dass insbesondere Patientinnen und Patienten, die Frührezidive aufweisen, eine besonders schlechte Prognose aufweisen. Darüber hinaus zeigen Untersuchungen, dass mit jedem weiteren Rezidiv sich die Prognose von B-Zell-ALL-Erkrankten erheblich verschlechtert [20,24,29,31]. Basierend auf den Unterschieden im Erkrankungszustand zwischen der erwachsenen und pädiatrischen Patientenpopulation kann demzufolge nicht von einer validen Übertragung der Studienergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) auf die pädiatrische Patientenpopulation ausgegangen werden.

### **3.3 Wirksamkeit**

Zum Nachweis der Wirksamkeit legte der pU Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Komplettremission als primären Endpunkt, RFS und MRD) vor.

Die Endpunkte Komplettremission und MRD werden nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und deshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Der Endpunkt RFS wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in der betreffenden Patientenpopulation als nicht patientenrelevant erachtet.

Für Wirksamkeit wird der Endpunkt Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung herangezogen.

#### **Gesamtüberleben**

Zum Studienende waren 48 (68,6 %) der 70 Patientinnen und Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit in der Studienpopulation betrug 7,5 Monate [95%-KI: 4,0 bis 11,8]. Zum Studienende lebten noch 14 Patientinnen und Patienten und 8 Patientinnen und Patienten hatten die Studie abgebrochen. Dies bedeutet, dass von ca. 10 % der Studienpopulation keine Informationen zum Endpunkt Gesamtüberleben vorliegen, sodass eine Verzerrung durch Abbruch der Studie nicht ausgeschlossen werden kann. Dies ist insbesondere dann wahrscheinlich, wenn der Studienabbruch mit dem Ereignis Tod assoziiert ist. Eine vollständige Nachbeobachtung der eingeschlossenen Studienpopulation wäre im Hinblick auf Gesamtüberleben wünschenswert gewesen. Darüber hinaus sollte die Überlebenszeit ab Einschluss in die Studie und nicht erst ab Therapiebeginn mit Blinatumomab gewertet werden. Scheiden Patientinnen und Patienten nach Studieneintritt, aber vor Gabe der Studienmedikation aus, so werden diese bei der vorgenommenen Operationalisierung nicht berücksichtigt. Laut Modul 4 des Herstellerdossiers schied kein Patient oder keine Patientin nach Studieneinschluss und vor Beginn der

Studienmedikation aus. Jedoch ist unklar, woher diese Informationen stammen, da diese nicht in den Studienunterlagen aufgeführt wurden.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie MT103-205 sind lediglich deskriptiv, da es sich um eine einarmige Studie ohne Kontrolle bzw. ohne adäquate historische Kontrollgruppe handelt.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten verstarben bis Studienende 68,6 % und die mediane Überlebenszeit beträgt 7,5 Monate [95%-KI: 4,0 bis 11,8]. In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine Ergebnisse von bewertungs- und patientenrelevanten Endpunkten vor.

Eine Einschätzung der Wirksamkeit von Blinatumomab ist aufgrund eines fehlenden validen Vergleichs nicht möglich.

## **3.4 Lebensqualität**

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Somit ist auf Basis dieser Endpunktkategorie keine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens möglich.

## **3.5 Sicherheit**

Die vollständige Erfassung aller UE erfolgte in der Studie MT103-205 nur während der Core-Study, d. h. während der Therapie mit Blinatumomab sowie für die darauffolgenden 30 Tage nach Therapieende. Während der Follow-up-Phase wurden UE lediglich dann dokumentiert, wenn diese nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Es ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien die Einschätzung des Zusammenhangs eines UE mit der Therapie mit Blinatumomab und ob dies standardisiert über alle Studienzentren erfolgte.

Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass Anzeichen und Symptome sowie die Progression oder ein Rezidiv der Grunderkrankung nicht als UE gewertet und erfasst wurden. Die Intention seitens des pU ist nachvollziehbar, jedoch bleibt die konkrete Umsetzung unklar. Hier wäre eine a priori Auflistung jener Ereignisse (PT, SOC), die als Anzeichen oder Symptom der Grunderkrankung gelten, sowie die Kriterien für das Vorliegen einer Progression und eines Rezidivs wünschenswert gewesen. Da unklar ist, welche Ereignisse nicht als UE dokumentiert wurden und anhand welcher Kriterien diese Bewertung erfolgte, ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen.

UE von besonderem Interesse wurden weder im Studienprotokoll noch im SAP a priori festgelegt. Im Studienbericht präsentiert der pU eine Auswahl von Ereignissen von Interesse („events of interest“), jedoch bleibt unklar, wie die Auswahl dieser Ereignisse zustande kam. Im Modul 4 des Herstellerdossiers verweist der pU auf UE von besonderem Interesse, die gemäß der Fachinformation ausgewählt wurden. Auch dieses Vorgehen entspricht nicht der prä-spezifizierten Auswahl von UE von besonderem Interesse, weshalb diese Ergebnisse in der Nutzenbewertung nicht dargestellt wurden.

Da lediglich für den Zeitraum während der Therapie mit Blinatumomab (+ 30 Tage) eine vollständige Erfassung der UE vorlag, können keine Aussagen zur Langzeitsicherheit zu Blinatumomab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten getroffen werden.

Von den 70 Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab therapiert wurden, begannen nur 23 Patientinnen und Patienten den zweiten Zyklus der Induktionstherapie und nur 8 Patientinnen und Patienten starteten die Konsolidierungstherapie (Zyklus 3 Blinatumomab). Die gemäß Fachinformation vorgesehene Therapie mit Blinatumomab, bestehend aus 2 Zyklen Induktions- und 3 weiteren Zyklen Konsolidierungstherapie, wurde demnach nur von einem sehr geringen Anteil der Studienpopulation durchlaufen.

UE in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurden von mehr als 90 % der Studienpopulation berichtet, jedoch erreichten diese UE nur selten den CTCAE-Schweregrad 3 und höher oder wurden als SUE klassifiziert. Ebenso wurden von mehr als 60 % der Patientinnen und Patienten UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ berichtet, von denen bei weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten der Schweregrad 3 und höher erreicht bzw. als SUE eingeschätzt wurde. UE in der SOC „Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems“ wurden von ca. 60 % der Studienpopulation berichtet. Ein Großteil, nämlich 54 % der Patientinnen und Patienten, erreichten bei diesem UE einen Schweregrad  $\geq 3$ . Als SUE wurden UE in dieser SOC jedoch nur bei 11 % der Patientinnen und Patienten klassifiziert. UE in den SOC „Untersuchungen“ und „Infektionen und Infestationen“ traten bei 50–60 % der Studienpopulation auf und circa die Hälfte der Betroffenen berichtete einen Schweregrad  $\geq 3$ . In der SOC „Infektionen und Infestationen“ wurde bei fast der Hälfte der betroffenen Patientinnen und Patienten das UE als SUE klassifiziert. Insgesamt brachen nur wenige Patientinnen und Patienten, 5,7 % (n = 4), die Therapie mit Blinatumomab aufgrund von UE ab.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Alle Patientinnen und Patienten erlitten während der Therapie mit Blinatumomab mindestens ein UE und mehr als die Hälfte der Studienpopulation erlitt ein UE des CTCAE-Grades 3 und höher bzw. ein SUE. UE, die während der Follow-up-Phase nach der Therapie mit Blinatumomab auftraten, wurden nicht valide erfasst und im Studienbericht nicht aufgeführt.

Vor dem Hintergrund des fehlenden validen Vergleichs, des limitierten Stichprobenumfangs und der kurzen Beobachtungsdauer ist eine abschließende Bewertung zur Sicherheit von Blinatumomab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten nicht möglich.

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

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 5 Zusammenfassung der Bewertung

Blinatumomab ist zugelassen in der Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläuferzell-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist. Die Nutzenbewertung von Blinatumomab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie MT103-205. Es handelt sich bei der Studie MT103-205 um eine unkontrollierte, multizentrische Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender/refraktärer B-Vorläuferzell-ALL. Die Studie ist abgeschlossen und umfasste 2 Phasen: Phase I dient der Untersuchung unterschiedlicher Dosen Blinatumomab (Dosis-Findungs-Studie), von denen eine Dosis Blinatumomab in der darauffolgenden Phase II der Studie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wurde. In der Nutzenbewertung wurde lediglich der Teil der Population berücksichtigt, der mit der empfohlenen Dosis von 5–15 µg/m<sup>2</sup>/Tag therapiert wurde. Dies umfasste n = 26 Patientinnen und Patienten aus Phase I und n = 44 Patientinnen und Patienten aus Phase II, gepoolte FAS-Population n = 70 der Studie MT103-205. Der primäre Endpunkt der Phase II war das Erreichen einer Komplettremission während der ersten 2 Therapiezyklen mit Blinatumomab.

Die Ergebnisse der Studie MT103-205 werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Alle dargestellten Ergebnisse unterliegen aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns einem hohen Verzerrungspotential.

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MT103-205

Endpunkt	FAS <sup>1)</sup> N = 70
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	
Todesfälle, n (%)	48 (68,6)
Überlebensdauer (Monate), Median [95%-KI]	7,5 [4,0; 11,8]
<b>Sicherheit<sup>2)</sup></b>	
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	61 (87,1)
SUE, n (%)	39 (55,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	4 (5,7)

<sup>1)</sup> Gepoolte FAS-Population aus Phase I (n = 26) und II (n = 44)

<sup>2)</sup> UE traten auf zwischen dem Start der Therapie mit Blinatumomab bis 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während der Core-Studie oder UE traten auf zwischen dem Start der Re-Therapie mit Blinatumomab und 30 Tage nach Beendigung der letzten Infusion während Re-Therapie.

Abkürzungen: NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünscht(e) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

## Referenzen

1. **Amgen.** An analysis of historical data on hematological remission rates and survival among adult patients with relapsed or refractory (r/r) B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): study 20120310; clinical study report [unveröffentlicht]. 12.06.2014.
2. **Amgen.** Blincyto 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2019. [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Blinatumomab (BLINCYTO); Modul 2; Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete [unveröffentlicht]. 2019.
4. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Blinatumomab (BLINCYTO); Modul 3 B; Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist; Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [unveröffentlicht]. 2019.
5. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Blinatumomab (BLINCYTO); Modul 4 B; Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2019.
6. **Amgen.** Model-based meta-analysis of hematological remission and overall survival among pediatric patients with relapsed or refractory Philadelphia negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia: study 120521; clinical study report [unveröffentlicht]. 10.02.2016.
7. **Amgen.** An open-label, multi-center, expanded access protocol of blinatumomab for the treatment of pediatric and adolescent subjects with relapsed and/or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) (Rialto Study): study 20130320; clinical study report [unveröffentlicht]. 03.12.2015.
8. **Amgen.** An open-label, multicenter, phase 2 study to evaluate efficacy and safety of the bi-specific T cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in adult subjects with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): study MT103-211; clinical study report [unveröffentlicht]. 11.07.2014.
9. **Amgen.** A phase 1b/2 study of blinatumomab in Japanese subjects with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) (Horai Study): study 20130265; clinical study report [unveröffentlicht]. 21.09.2017.
10. **Amgen.** A phase 3, randomized, open label study investigating the efficacy of the BiTE antibody blinatumomab versus standard of care chemotherapy in adult subjects with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) (TOWER Study): study 00103311; clinical study report [unveröffentlicht]. 26.08.2016.



11. **Amgen.** Propensity score analysis of overall survival and hematological complete remission among pediatric and adolescent patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia – updated; study 20120299; clinical study report [unveröffentlicht]. 08.06.2017.
12. **Amgen.** A randomized, open-label, controlled phase 3 adaptive trial to investigate the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE antibody blinatumomab as consolidation therapy versus conventional consolidation chemotherapy in pediatric subjects with high-risk first relapse B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): study 20120215; protocol [unveröffentlicht]. 27.01.2015.
13. **Amgen.** A retrospective cohort study of re-induction treatment outcome among pediatric patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): study 20140228; clinical study report [unveröffentlicht]. 16.09.2016.
14. **Amgen.** A retrospective pooled analysis of pediatric patients with relapsed or refractory (r/r) B-precursor acute lymphoblastic leukemia: study 20120299; observational research study report [unveröffentlicht]. 15.05.2017.
15. **Amgen.** Risk-stratified randomized phase III testing of blinatumomab (IND#117467, NSC#765986) in first relapse of childhood B-lymphoblastic leukemia (B-ALL): study COG 1331; protocol [unveröffentlicht]. 12.08.2014.
16. **Amgen.** A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, safety, and tolerability of the BiTE antibody blinatumomab (MT103) in pediatric and adolescent patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): study MT103-205; clinical study report [unveröffentlicht]. 15.12.2015.
17. **Borkhardt A.** Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) im Kindesalter. In: Ganten D, Ruckpaul K, Schlegelberger B, Fonatsch C (Eds). Molekularmedizinische Grundlagen von hämatologischen Neoplasien. 2003. S. 351-369. (Molekulare Medizin).
18. **Brookmeyer R, Crowley J.** A Confidence Interval for the Median Survival Time. Biometrics 1982;38(1):29-41.
19. **European Medicines Agency (EMA).** Blincyto: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003731/II/0018 [online]. 23.08.2018. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 12.03.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0018-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
20. **Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al.** Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007;109(3):944-950.
21. **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (GEKID), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD).** Krebs in Deutschland für 2013/2014; Krebs bei Kindern [online]. Berlin (GER): Robert Koch Institut; 2017. [Zugriff: 09.04.2019]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_kinder.pdf;jsessionid=0BF41D40E9890EB10349E473848D1B3E.1\\_cid298?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_kinder.pdf;jsessionid=0BF41D40E9890EB10349E473848D1B3E.1_cid298?_blob=publicationFile).

22. **Gökbuget N, Baldus C, Brüggemann M, Hauswirth AW, Schanz U.** Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 02.2018. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). [Zugriff: 21.03.2019]. (Onkopedia Leitlinien). URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@\\_@view/pdf/index.pdf](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_@view/pdf/index.pdf).
23. **Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al.** International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016;101(12):1524-1533.
24. **Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Hüttmann A, et al.** Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(10):2032-2041.
25. **Herold G.** Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2018.
26. **Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al.** Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v69-v82.
27. **Imbach P.** Akute lymphatische Leukämie. In: Imbach P, Kühne T, Arcedi R (Eds). *Kompodium Kinderonkologie*. Berlin: Springer; 2014. S. 11-31.
28. **Kaplan EL, Meier P.** Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958;53(282):457-481.
29. **Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, et al.** Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010;28(4):648-654.
30. **Lauten M, Moricke A, Beier R, Zimmermann M, Stanulla M, Meissner B, et al.** Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica* 2012;97(7):1048-1056.
31. **Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S.** How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120(14):2807-2816.
32. **Prochazka K.** Pschyrembel: Akute lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 01.2017. Berlin (GER): Walter de Gruyter. [Zugriff: 04.04.2019]. URL: <https://www.pschyrembel.de/>.
33. **Simon R.** Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989;10(1):1-10.
34. **Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al.** Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34(36):4381-4389.
35. **Sun W, Malvar J, Sposto R, Verma A, Wilkes JJ, Dennis R, et al.** Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia* 2018;32(11):2316-2325.