

# 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**

Datum der Veröffentlichung: 3. Mai 2021

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	8
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie .....	9
2.3 Endpunkte.....	15
2.3.1 Mortalität.....	16
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Lebensqualität.....	21
2.3.4 Sicherheit .....	21
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	23
2.4 Statistische Methoden .....	24
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	24
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie ALCANTARA .....	25
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	25
3.2 Mortalität .....	31
3.3 Morbidität .....	32
3.4 Lebensqualität .....	32
3.5 Sicherheit.....	32
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	37
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Blinatumomab.....	37
4.2 Design und Methodik der Studie ALCANTARA .....	37
4.3 Mortalität .....	41
4.4 Morbidität .....	41
4.5 Lebensqualität .....	41
4.6 Sicherheit.....	42
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	43
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	44
Referenzen .....	45
Anhang .....	46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ALCANTARA .....	9
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der Studie ALCANTARA .....	13
Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	15
Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte ....	23
Tabelle 6: Allgemeine Angaben zur Studie ALCANTARA .....	25
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ALCANTARA.....	25
Tabelle 8: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ALCANTARA.....	29
Tabelle 9: Ergebnisse zur alloHSZT in der Studie ALCANTARA .....	30
Tabelle 10: Folgetherapien bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten, Studie ALCANTARA.....	30
Tabelle 11: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie ALCANTARA.....	31
Tabelle 12: Ergebnisse zur kompletten Remission in der Studie ALCANTARA.....	32
Tabelle 13: Ergebnisse zur MRD-Remission in der Studie ALCANTARA .....	32
Tabelle 14: Zusammenfassung der UE in der Studie ALCANTARA.....	33
Tabelle 15: UE jeglichen CTCAE-Grades mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie ALCANTARA ....	33
Tabelle 16: UE des CTCAE-Grades $\geq 3$ mit einer 5%-Inzidenz in der Studie ALCANTARA .....	34
Tabelle 17: SUE mit einer 5%-Inzidenz in der Studie ALCANTARA.....	35
Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie ALCANTARA .....	36
Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ALCANTARA .....	44

## Abkürzungsverzeichnis

ANC	absolute Neutrophilenzahl
AWG	Anwendungsgebiet
ALL	akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CD 19	Cluster of Differentiation 19
CR	komplette Remission
CRh	komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung
CRi	komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung
CSR	Studienbericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30
EPAR	European Public Assessment Report
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung
HSZT	Stammzelltransplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRD	minimal residual disease (minimale Resterkrankung)
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NB	Nutzenbewertung
NCI	National Cancer Institute
OS	Gesamtüberleben
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+	Philadelphia-Chromosom positiv
Ph-	Philadelphia-Chromosom negativ
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer

r/r	rezidiert/refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor/en
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
ZN	Zusatznutzen

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Blinatumomab in seiner Sitzung am 27. April 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 21. Januar 2021 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 3. Mai 2021 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 Fragestellung

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

Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) Cluster of Differentiation 19 (CD 19)- positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach Versagen  $\geq 2$  Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und ohne alternative Behandlungsoption.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des ZN erachtet	Studie relevant für NB	Ausschlussgrund
<i>Studien zum Wirkstoff Blinatumomab</i>				
20120216 (ALCANTARA) <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
00103311 (TOWER)	Ja	Ja <sup>2)</sup>	Nein	Der Evidenztransfer der Ergebnisse der TOWER-Studie auf das vorliegende AWG wird als nicht geeignet bewertet und daher nicht für die NB herangezogen (Begründung siehe Kapitel 4.2 - Evidenztransfer).
20120215	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Kinder mit Ph- B-Zell-ALL
20130265	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Erwachsene mit Ph- ALL und Kinder
20130316	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Erwachsene mit Ph- ALL
20130320	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Kinder und Jugendliche mit r/r B-Vorläufer-ALL
MT103-202	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Erwachsene mit MRD-positiver-Vorläufer-ALL
MT103-203	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Erwachsene mit MRD-positiver-Vorläufer-ALL
MT103-205	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Kinder mit r/r Ph- B-Vorläufer-ALL
MT103-206	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Erwachsene mit r/r Ph- B-Vorläufer-ALL
MT103-211	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Erwachsene mit r/r Ph- B-Vorläufer-ALL



Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des ZN erachtet	Studie relevant für NB	Ausschlussgrund
<i>Studien zu externen Kontrollen</i>				
20160462 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Nein	Der indirekte Vergleich mit der Studie 20160462 wird nicht als hinreichend valide betrachtet (Begründung siehe Kapitel 4.2 - indirekter Vergleich und Anhang).
20120148	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Erwachsene mit Ph- B-Vorläufer ALL in kompletter Remission

<sup>1)</sup> *Main study* gemäß EPAR

<sup>2)</sup> Der pU berücksichtigt die Studie im Rahmen eines Evidenztransfers für Symptomatik und Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Abkürzungen: ALL: akute lymphatische Leukämie; AWG: Anwendungsgebiet; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30; EPAR: European Public Assessment Report; MRD: minimale Resterkrankung; NB: Nutzenbewertung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer, r/r: rezidiert/refraktär, ZN: Zusatznutzen.

### Zur Nutzenbewertung für Blinatumomab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Blinatumomab
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht (CSR) inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie 20120216 (ALCANTARA) [1] sowie Zusatzanalysen

## 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) basiert auf der Zulassungsstudie 20120216 (ALCANTARA). Die Studie und die untersuchte Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ALCANTARA

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie ALCANTARA ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen mit rezidivierender/refraktärer (r/r) Philadelphia-Chromosom positiver (Ph+) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).</p> <p>Die Studie gliedert sich in folgende Studienperioden:</p> <p><u>Screening-Periode</u></p> <p>Die dreiwöchige Screening-Periode beinhaltete eine Vorphase, in der die Verabreichung von Dexamethason zur Verringerung der Tumormasse und des Risikos für ein Tumorlyse-Syndrom erlaubt war.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Induktionsbehandlung</u> Die Induktionsbehandlung umfasste 2 Induktionszyklen Blinatumomab. Ein Behandlungszyklus betrug 6 Wochen und bestand aus einer vierwöchigen kontinuierlichen intravenösen Blinatumomab-Infusion mit konstanter Flussrate und einem nachfolgenden zweiwöchigen behandlungsfreien Intervall.</p> <p><u>Konsolidierungsbehandlung</u> Studienteilnehmende mit CR, CRh oder CRi innerhalb der 2 Induktionszyklen konnten bis zu 3 zusätzliche Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten.</p> <p><u>Sicherheitsnachbeobachtung</u> Die Sicherheitsnachbeobachtung erfolgte 30 Tage nach der letzten Dosis Blinatumomab.</p> <p><u>Langzeitnachbeobachtung</u> An die Sicherheitsnachbeobachtung schloss sich eine 18-monatige Langzeitnachbeobachtung zur Erhebung der Ansprechdauer und des Gesamtüberlebens an, in der Visiten oder telefonische Kontaktaufnahmen alle 3 Monate erfolgten.</p> <p>Primäres Ziel der Studie war die Bewertung der Rate an CR/CRh innerhalb von 2 Behandlungszyklen. Die Studie ist abgeschlossen.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ph+ B-Vorläufer-ALL, mit einer der folgenden Eigenschaften: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rezidiert oder refraktär nach Behandlung mit <math>\geq 1</math> TKI der zweiten Generation (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib) oder</li> <li>○ Intolerant gegenüber TKI der zweiten Generation sowie intolerant oder refraktär gegenüber Imatinib-Mesylat</li> </ul> </li> <li>• <math>&gt; 5</math> % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status <math>\leq 2</math></li> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Erkrankung außer ALL innerhalb der letzten 5 Jahre vor Beginn der protokollspezifizierten Therapie mit Ausnahme von: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Maligne Erkrankung, die mit kurativer Intention behandelt wurde und bei der in den letzten 5 Jahren vor Studieneinschluss keine aktive Erkrankung bekannt war und die mit einem niedrigen Risiko für ein Wiederauftreten durch das behandelnde ärztliche Personal eingestuft wurde</li> <li>○ Adäquat behandelte Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Krankheitsnachweis</li> <li>○ Adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne Krankheitsnachweis</li> <li>○ Adäquat behandeltes duktales Karzinom in situ der Brust ohne Krankheitsnachweis</li> <li>○ Prostatistische intraepitheliale Neoplasie ohne Anzeichen eines Prostatakarzinoms</li> </ul> </li> <li>• Vorherige oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) wie Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson, Kleinhirnerkrankung, organisches Hirnsyndrom, Psychose, mit Ausnahme der ZNS-Leukämie, die mit intrathekaler Therapie gut kontrollierbar war</li> <li>• Aktive ALL im ZNS oder in den Hoden</li> <li>• Isolierte extramedulläre Erkrankung</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestehende oder vorherige Autoimmunerkrankung mit potentieller Beteiligung des ZNS</li> <li>• AlloHSZT innerhalb von 12 Wochen vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab</li> <li>• Aktive akute Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) des Grades 2 bis 4 gemäß der Glucksberg-Kriterien oder aktive chronische GvHD, die eine systemische Behandlung erfordert</li> <li>• Systemische Therapie der GvHD innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab</li> <li>• Krebs-Chemotherapie innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab; Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine vorherige TKI-Therapie war erlaubt, musste aber vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab abgeschlossen sein (Ergänzung mit dem Protokoll-Amendment 2 vom 14.09.2014).</li> <li>○ Prophylaktische intrathekale Chemotherapie und vorherige Behandlung mit Dexamethason waren bis zum Behandlungsbeginn mit Blinatumomab erlaubt.</li> </ul> </li> <li>• Organtoxizität durch vorherige ALL-Behandlungen mit den CTCAE Grad &gt; 1</li> <li>• Immuntherapie (z. B. Rituximab) innerhalb von 4 Wochen vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab</li> <li>• Vorangegangene Anti-CD19-Therapie</li> <li>• Eignung für alloHSZT zu Studienbeginn (definiert durch Krankheitsstatus, Leistungsstatus und Verfügbarkeit einer Spenderin bzw. eines Spenders)</li> <li>• Anormale Laborwerte während des Screenings entsprechend der folgenden Definitionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AST und/oder ALT und/oder Alkalische Phosphatase <math>\geq 5 \times</math> ULN</li> <li>○ Gesamt-Bilirubin <math>\geq 1,5 \times</math> ULN</li> <li>○ Kreatinin <math>\geq 1,5 \times</math> ULN oder Kreatinin-Clearance <math>&lt; 60</math> ml/min</li> </ul> </li> <li>• Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus oder chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (Hepatitis B Oberflächen-Antigen positiv) oder dem Hepatitis-C-Virus (Anti-Hepatitis C-Virus positiv).</li> <li>• Bekannte Empfindlichkeit gegenüber Immunglobulinen oder einem anderen während der Behandlung verabreichten Wirkstoff</li> <li>• Vorangegangene Behandlung mit Blinatumomab</li> </ul>
<b>Intervention und Anzahl der Studienteilnehmenden</b>	<p><b>Blinatumomab</b></p> <p>Eingeschlossene Patientinnen und Patienten: N = 45</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studienorte</b></p> <p>19 Zentren in Deutschland (3), Italien (5), Frankreich (3), Großbritannien (1) und den USA (7)</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden: 03.01.2014 (Studienbeginn)</li> <li>• Einschluss der/des letzten Studienteilnehmenden: 12.01.2015</li> <li>• Studienabschluss der/des letzten Studienteilnehmenden: 06.01.2017 (Studienende)</li> </ul> <p><u>Datenschnitte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Datenschnitte für Interimsanalysen: 02.09.2014 und 24.03.2015</li> <li>○ Datenschnitt der primären Analyse: 20.05.2015 (CSR vom 20.11.2015)</li> <li>○ Datenschnitt der finalen Analyse: 06.01.2017 (CSR vom 26.05.2017)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Rate der CR/CRh innerhalb von 2 Behandlungszyklen</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der MRD-Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen</li> <li>• Dauer der CR oder CRh</li> <li>• Rate der CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen</li> <li>• Rate der CRh innerhalb von 2 Behandlungszyklen</li> <li>• Rate der CR/CRh/CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Rate der alloHSZT und 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT</li> <li>• Auftreten von UE und Bildung von Antikörpern</li> <li>• Pharmakokinetische Parameter (Serumkonzentration von Blinatumomab)</li> </ul> <p><b>Explorativer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirksamkeit von Blinatumomab gegen spezifische bcr/abl-Mutationen</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Im SAP wurden folgende Baselinecharakteristika als Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bcr/abl-Mutationen (ja, nein) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Typ T315I (ja, nein)</li> </ul> </li> <li>• Anzahl der vorangegangenen TKI-Therapien (1, 2, ≥ 3)</li> <li>• Vorangegangene HSZT <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Rezidiv nach HSZT: Erstes Rezidiv nach HSZT, zweites Rezidiv nach HSZT oder drittes Rezidiv nach HSZT</li> <li>◦ Rezidiv ohne vorherige HSZT</li> <li>◦ Refraktär nach erstem Rezidiv</li> </ul> </li> </ul> <p>Gemäß SAP war die Berücksichtigung weiterer Kovariaten, wie Alter, Geschlecht und Region, möglich. Im CSR wurden neben den a priori definierten Analysen zusätzlich Ergebnisse weiterer Subgruppenanalysen präsentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Alter in Jahren (≥ 18 bis &lt; 35, ≥ 35 bis &lt; 55, ≥ 55 bis &lt; 65, ≥ 65)</li> <li>• Region (USA, Europa)</li> <li>• ECOG-Performance-Status (0, 1, 2)</li> <li>• bcr/abl-Isoform (P190, P210)</li> <li>• Knochenmarksblasten (&lt; 50 %, ≥ 50 %)</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl (&lt; 5,0 x 10<sup>9</sup>/l, ≥ 5,0 x 10<sup>9</sup>/l bis &lt; 10,0 x 10<sup>9</sup>/l, ≥ 10,0 x 10<sup>9</sup>/l)</li> <li>• Leukozytenzahl (&lt; 3,0 x 10<sup>9</sup>/l, ≥ 3,0 x 10<sup>9</sup>/l)</li> <li>• Thrombozytenzahl (&lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l bis &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/l, ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l)</li> <li>• Niereninsuffizienz bzw. Kreatinin-Clearance (normale Funktion (≥ 90 ml/min), milde Insuffizienz (≥ 60 ml/min bis 90 ml/min), moderate Insuffizienz (≥ 30 ml/min bis 60 ml/min))</li> <li>• Leberinsuffizienz (AST oder ALT &gt; 3 x ULN oder Gesamtbilirubin &gt; 1,5 x ULN, AST und ALT ≤ 3 x ULN und Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN)</li> </ul>

Abkürzungen: ALL: akute lymphatische Leukämie; AlloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CD 19: Cluster of Differentiation 19; CR: komplette Remission; CRh: komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRI: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CSR: Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; MRD: minimale Resterkrankung; Ph+: Philadelphia-Chromosompositiv; SAP: statistischer Analyseplan; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor/en; UE: unerwünschte Ereignisse; ULN: Upper Limit of Normal; ZNS: Zentralnervensystem

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der Studie ALCANTARA

Intervention
<p><b>Blinatumomab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-wöchiger Behandlungszyklus: 4-wöchige kontinuierliche i.v. Infusion mit konstanter Flussrate plus 2-wöchige behandlungsfreie Zeit <sup>1)</sup></li> <li>• Maximal 5 Zyklen (2 Induktionszyklen plus bis zu 3 Konsolidierungszyklen); Kriterien für den Abbruch der Behandlung siehe Fußnote <sup>2)</sup></li> <li>• Dosierungsschema: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erster Induktionszyklus <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 1 bis Tag 7: 9 µg/Tag</li> <li>▪ danach Dosissteigerung auf 28 µg/Tag beginnend an Tag 8 bis Tag 28</li> </ul> </li> <li>○ Zweiter Induktionszyklus und nachfolgende Konsolidierungszyklen: 28 µg/Tag über 4 Wochen</li> </ul> </li> <li>• Kriterien für Dosismodifikationen<sup>3)</sup> sind im Studienprotokoll definiert.</li> </ul> <p><u>Prämedikation mit Dexamethason</u></p> <p>Eine Prämedikation mit Dexamethason zur Vorbeugung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte vor jeder Blinatumomab-Behandlung und wurde in bestimmten Fällen bereits während des Screenings / der Vorphase empfohlen bzw. als notwendig erachtet.<sup>4)</sup></p> <p><u>Intrathekale ZNS-Prophylaxe</u></p> <p>Innerhalb einer Woche (+ 3 Tage) vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab und nach jedem Behandlungszyklus (nach einer Knochenmark-Aspiration an Tag 29) wurde eine obligatorische ZNS-Prophylaxe bestehend aus einem intrathekalen Regime gemäß institutionellen oder nationalen Leitlinien (z. B. Methotrexat 12 bis 15 mg, Cytosin Arabinosid 40 mg und Dexamethason 4 mg oder äquivalente Steroiddosis) durchgeführt, wenn keine Sicherheitsrisiken aufgrund der Lumbalpunktion bestanden.</p> <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Folgende Therapien waren während der Behandlungsperiode (Induktion und Konsolidierung) nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tyrosinkinase-Hemmer (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib)</li> <li>• Andere Anti-Tumortherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zytotoxische und/oder zytostatische Medikation</li> <li>○ Strahlentherapie</li> <li>○ Immuntherapie</li> </ul> </li> <li>• Chronische systemische Hochdosistherapie mit Kortikosteroiden (Dexamethason &gt; 24 mg/Tag)</li> <li>• Andere immunsuppressive Therapien (außer vorübergehender Gebrauch von Kortikosteroiden)</li> <li>• Jede andere Prüfmedikation</li> </ul> <p>Alle anderen Begleittherapien waren erlaubt.</p>

<sup>1)</sup> Die behandlungsfreie Zeit kann um bis zu 7 Tage verlängert werden, sofern es vom Prüfpersonal als notwendig erachtet wurde.

<sup>2)</sup> Ein Abbruch der Blinatumomab-Behandlung erfolgte, wenn eines der folgenden Ereignisse auftrat:

- Hämatologisches oder extramedulläres Rezidiv nach CR/CRh/CRi
- Kein Erreichen einer CR/CRh/CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen
- Einschätzung des Prüfpersonals, dass eine Änderung der Therapie (einschließlich sofortiger HSZT) im bestmöglichen Interesse der Testperson war
- Erreichen des Endes der Konsolidierungsperiode
- Frühzeitige Beendigung der Induktionsperiode aufgrund Krankheitsprogression ohne vorherige CR/CRh/CRi
- UE des CTCAE-Grades 4, das zumindest möglicherweise mit Blinatumomab im Zusammenhang stand. Bei UE des CTCAE-Grades 4, bei denen es sich um numerisch definierte Laborparameter handelt, sollte eine unabhängige Beurteilung durch das Prüfpersonal erfolgen, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung oder eines Therapieabbruchs zu bestimmen.
- UE, das einen Abbruch der Behandlung aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Sicherheitskriterien notwendig machte oder nach Meinung des Prüfpersonal und/oder der/des Studienteilnehmenden angebracht war
- Infusionsunterbrechung von mehr als 2 Wochen aufgrund von UE im Zusammenhang mit Blinatumomab
- Neurologische UE, auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf:
  - Mehr als ein Anfallsereignis vor Erreichen einer therapeutischen Dosis der antiepileptischen Medikation
  - UE des CTCAE-Grades 4
  - UE, das zur Therapieunterbrechung führte und > 1 Woche brauchte, um auf CTCAE-Grad ≤ 1 abzuklingen
  - UE, das zur Therapieunterbrechung führte und das bei einer Dosis von 9 µg/Tag auftrat

- Verabreichung von relevanten, nicht zugelassenen Begleitmedikamenten
  - Einschätzung des Prüfpersonals, dass die Testperson nicht mehr von der Behandlung profitiert, z. B. Nichtansprechen oder Entwicklung einer progredienten Erkrankung
  - Auftretende Erkrankung, die eine weitere Behandlung der Testperson nach Einschätzung des Prüfpersonals oder der Testperson ausschließt
  - Rücknahme der Einverständniserklärung
  - Entscheidung des Sponsors
  - Lost to Follow-up
  - Tod
- 3) Wesentliche Regeln zu Dosismodifikationen:
- Bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms, Tumorlyse-Syndroms oder einer DIC/Koagulopathie des CTCAE-Grades  $\geq 3$ : Therapieunterbrechung, bis das UE mindestens Grad 1 erreicht hat
  - Bei Auftreten von Infektionen des CTCAE-Grades  $\geq 3$ : Therapieunterbrechung, bis Infektion nach Einschätzung des Prüfpersonals adäquat kontrolliert oder abgeklungen ist (galt ab Protokollamendment 2)
  - Nach Therapieunterbrechung: Re-Initiierung der Blinatumomab-Behandlung mit 9  $\mu\text{g}/\text{Tag}$
  - Bei  $> 2$  Wochen andauernden UE: dauerhafter Therapieabbruch
  - Für andere UE des CTCAE-Grades 3: individuelle Entscheidung des Prüfpersonals, ob Dosisreduktion oder Therapieabbruch erfolgt
  - Im Falle von Dosisreduktion aufgrund von UE: Dosissteigerung möglich, wenn UE für  $\geq 7$  Tage auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist
  - Bei einer Unterbrechung aufgrund von UE  $\leq 7$  Tage wird der gleiche Zyklus fortgesetzt. Die Infusionsdauer vor und nach einer Unterbrechung sollte insgesamt 28 Tage pro Behandlungszyklus betragen. Bei einer Unterbrechung aufgrund von UE  $> 7$  Tage wird ein neuer Zyklus begonnen. Darüber hinaus wird ein unvollständiger Behandlungszyklus mit einer Behandlungsdauer von weniger als 2 Wochen nicht als auswertbarer Zyklus für den primären Endpunkt gezählt und muss wiederholt werden.
  - Bei Auftreten von neurologischen Ereignissen des CTCAE-Grades  $\geq 3$ : Therapieunterbrechung und Einleitung weiterer Untersuchungen
- 4) Alle Patientinnen und Patienten erhielten Dexamethason 20 mg i.v. eine Stunde vor Beginn jedes Behandlungszyklus sowie eine Stunde vor einer Dosissteigerung.  
Ab Protokoll-Amendment 2 (14.09.2014) sollte während des Screenings / der Vorphase und bis zu Tag 1 des ersten Behandlungszyklus Dexamethason 10 mg/m<sup>2</sup>/Tag (max. 24 mg/Tag) verabreicht werden (verpflichtend für Personen mit einem Blastenanteil  $> 50\%$  oder Blasten im peripheren Blut  $\geq 15.000/\mu\text{l}$ ; empfohlen bei LDH-Werten, die auf eine schnelle Krankheitsprogression hindeuten oder bei Anzeichen einer extramedullären Erkrankung (hohe Krankheitslast)). Vor Protokoll-Amendment 2 war die Dexamethason-Prämedikation während des Screenings / der Vorphase beschränkt auf 5 Tage, wobei die Gabe bis 3 Tage vor Beginn der Blinatumomab-Behandlung erfolgte.

Abkürzungen: CR: komplette Remission; CRh: komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HSZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschte Ereignisse; ZNS: Zentralnervensystem

## Protokolländerungen

Es wurden 2 Änderungen des Originalprotokolls vom 02.04.2013 vorgenommen, wobei die erste Protokolländerung (Amendment 1 vom 27.06.2013) noch vor Aufnahme der ersten Patientinnen und Patienten in die Studie (03.01.2014) erfolgte. Unter dieser Protokollversion vom 27.06.2013 (Amendment 1) wurden 32 Personen eingeschlossen. Die zweite Protokolländerung erfolgte am 15.09.2014. 13 Personen wurden zwischen dem 15.09.2014 und dem Rekrutierungsschluss am 12.01.2015 in die Studie eingeschlossen.

Die wesentlichen Änderungen des Amendments 2 vom 15.09.2014 sind nachfolgend zusammengefasst.

- Spezifizierung, dass eine TKI-Therapie innerhalb von 2 Wochen vor Beginn von Blinatumomab kein Ausschlusskriterium war, sie aber vor Beginn der Behandlung abgeschlossen sein sollte
- Hinzufügen des Anhangs H zum Protokoll und Auflistung der klinisch relevanten neurologischen Ereignisse im Rahmen der Regeln für Dosismodifikationen bei Neurotoxizität
- Ergänzung von Instruktionen, dass eine Blinatumomab-Überdosierung ( $> 10\%$ ) als ein SUE (Kriterium: anderes wichtiges medizinisches Ereignis) berichtet werden soll
- Änderungen hinsichtlich der definierten obligatorischen und empfohlenen Dexamethason-Prämedikation: Dexamethason kann nicht mehr nur bis zu 5 Tage während der Screeningphase und bis 3 Tage vor dem geplanten Beginn von Blinatumomab verabreicht

werden, sondern während der gesamten Screening- und Vorphase bis Tag 1 des Zyklus 1 (keine weitere zeitliche Einschränkung).

- Bereitstellung spezifischer Empfehlungen für Dosisänderungen bei Auftreten von Infektionen des Grades 3 (Unterbrechung der Behandlung im Falle einer Infektion des CTCAE-Grades  $\geq 3$ , bis die Infektion nach Einschätzung des Prüfpersonals ausreichend kontrolliert oder abgeklungen ist)
- Klarstellung hinsichtlich der Kriterien für die Beendigung / den Abbruch der Blinatumomab-Therapie (Ergänzung von „Beendigung der Konsolidierungsperiode“ und „frühzeitige Beendigung aufgrund von Krankheitsprogression ohne vorherige CR/CRh/CRi“)
- Klarstellung, dass die MRD-Bestimmung im Zentrallabor erfolgt
- Klarstellung, dass am Ende jedes Therapiezyklus die Bewertung der Knochenmarksprobe zentral und eine Bewertung des peripheren Blutbildes lokal erfolgt
- Entfernung des Endpunktes Dauer der MRD-Remission

Bei der Ergebnisinterpretation der UE sind die Änderungen im Protokoll hinsichtlich der SUE-Definition und Dexamethason-Vorbehandlung zur Prävention des Zytokin-Freisetzungssyndroms zu beachten.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Dossier, der zugehörige CSR, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Komplette Remission	Morbidität	Ja	Ergänzend
Rate der alloHSZT und 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT	Morbidität	Ja	Nein
Komplette MRD-Remission	Morbidität	Ja	Ergänzend
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome (EORTC QLQ-C30)	Morbidität	Ja	Nein <sup>1)</sup>
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Lebensqualität	Ja	Nein <sup>1)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Der patientenrelevante Endpunkt EORTC QLQ-C30 wurde nicht in der Studie ALCANTARA erhoben. Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens die Daten aus der Studie TOWER heran, in der Ph-negative Patientinnen und Patienten untersucht wurden. Dieser Evidenztransfer wird als nicht geeignet bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 4.2).

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; MRD: minimale Resterkrankung; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### 2.3.1 Mortalität

#### **Gesamtüberleben**

Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

In der Studie ALCANTARA war OS definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der ersten Infusion mit Blinatumomab im ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Personen, die ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben, wurden zu dem entsprechenden Zeitpunkt zensiert.

Der Überlebensstatus wurde kontinuierlich erhoben. In der Langzeit-Nachbeobachtung wurden die Patientinnen und Patienten alle 3 Monate nachverfolgt.

Die Auswertung erfolgte als Ereigniszeitanalyse auf Basis des Full-Analysis-Set für den finalen Datenschnitt.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz:

Die Erhebung des Endpunkts in der Studie ALCANTARA wird als valide erachtet. Das OS stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Dementsprechend wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen.

### 2.3.2 Morbidität

#### **Komplette Remission**

Der Endpunkt komplette Remission wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nur ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

In der Studie ALCANTARA war die komplette Remission CR/CRh definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine komplette Remission (CR) oder eine komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreicht haben. Die Bestimmung des Tumorsprechens basierte auf einer zentralen Untersuchung des Knochenmarks und einer lokalen Untersuchung des peripheren Blutbildes am Ende der Behandlung (an Tag 29) jedes Zyklus. Bei Hinweisen auf extramedulläre Läsionen wurden diese nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma von Cheson et al. (2007) ausgewertet und mit einem hämatologischen Rückfall (Krankheitsprogression) gleichgesetzt.

Kriterien für die komplette Remission waren wie folgt:



**CR:**

- $\leq 5$  % Blasten im Knochenmark
- kein Nachweis einer Erkrankung
- vollständige Erholung des peripheren Blutbildes:
  - Thrombozyten  $> 100.000$  pro  $\mu\text{l}$  und
  - absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $> 1.000$  pro  $\mu\text{l}$

**CRh:**

- $\leq 5$  % Blasten im Knochenmark
- kein Nachweis einer Erkrankung
- partielle Erholung des peripheren Blutbildes:
  - Thrombozyten  $> 50.000$  pro  $\mu\text{l}$  und
  - ANC  $> 500$  pro  $\mu\text{l}$

Zusätzlich erfolgte eine deskriptive Darstellung der kompletten Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes:

**CRi:**

- $\leq 5$  % Blasten im Knochenmark
- kein Nachweis einer Erkrankung
- unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes:
  - Thrombozyten  $< 100.000$  pro  $\mu\text{l}$  oder
  - ANC  $< 1.000$  pro  $\mu\text{l}$

Personen, die sowohl die Kriterien für eine CRh als auch für eine CRi erfüllten, wurden den Patientinnen und Patienten mit CRh zugeordnet.

Bei Personen, für die Post-Baseline keine Auswertung des CR/CRh/CRi vorlag, wurde von einem Nichterreichen eines Ansprechens ausgegangen.

**Erhebungszeitpunkte:**

- Knochenmarksuntersuchung: Screening, am Tag 29 jedes Behandlungszyklus, zur Sicherheitsnachbeobachtung (30 Tage nach der letzten Dosis) und danach alle 3 Monate in der Langzeitnachbeobachtung
- Blutuntersuchung: Screening, am Tag 1, 2, 8, 15 und 29 jedes Behandlungszyklus, zur Sicherheitsnachbeobachtung und danach alle 3 Monate in der Langzeitnachbeobachtung

**Auswertung:**

Die Auswertung erfolgte in Form einer Responder-Analyse auf Basis des Full Analysis Set für den finalen Datenschnitt.

***Bewertung***

Die Operationalisierung ist für die Studie ALCANTARA teilweise nachvollziehbar. Unklar ist, ob die Feststellung einer extramedullären Erkrankung lokal oder zentral erfolgte. Zudem ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, ob die finale Beurteilung des Ansprechens basierend auf den zentralen und lokalen Untersuchungen lokal durch das ärztliche Prüfpersonal oder zentral erfolgte.

**Validität:**

Die Beurteilung der Knochenmarksproben wurde für die Studie ALCANTARA durch ein zentrales Labor durchgeführt und erscheint valide. Gemäß der Beschreibung im Studienprotokoll erfolgte die Beurteilung des peripheren Blutbildes durch die lokalen Labore in den Studienzentren.

Unterschiedliche Messlabore können die Reliabilität von Laborergebnissen mindern und die Vergleichbarkeit einschränken.

#### Patientenrelevanz:

Der Endpunkt komplette Remission basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks ohne Symptombezug. Der Endpunkt wird daher nicht als unmittelbar patientenrelevant eingestuft. Der kompletten Remission wird im vorliegenden AWG der rezidierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL ein besonderer informativer Stellenwert zugeschrieben, da ein Therapieziel das Erreichen einer kompletten Remission und die Durchführung einer anschließenden alloHSZT ist. Die alloHSZT nach Erreichen einer kompletten Remission stellt im vorliegenden AWG gemäß Leitlinien den einzigen potentiell kurativen Therapieansatz dar [4]. Das Erreichen einer Remission (in Leitlinien wird nicht spezifiziert, ob komplette oder inkomplette Remission) ist allerdings nicht hinreichend zur Durchführung einer alloHSZT. Weitere relevante Einflussfaktoren sind der Allgemeinzustand 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 Personal. 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 CRi eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt wie dem Erreichen der CR. Der Endpunkt CR wird nicht als patientenrelevant angesehen, jedoch aufgrund der oben beschriebenen klinischen Bedeutung ergänzend dargestellt.

#### **MRD-Remission**

Der Endpunkt MRD-Remission wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nur ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

In der Studie ALCANTARA wurde die MRD-Remission definiert als eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter  $10^{-4}$  innerhalb von 2 Behandlungszyklen. Die komplette MRD-Remission war erreicht, wenn keine leukämischen Zellen in der Knochenmarksprobe nachgewiesen wurden.

Die Bestimmung der MRD-Remission erfolgte gemäß Studienprotokoll anhand einer Real-Time-(RT)-PCR des *BCR-ABL* in einem zentralen Labor. Im Modul 4 wird angegeben, dass der MRD-Status mithilfe einer PCR oder einer Durchflusszytometrie bestimmt wurde.

Entsprechende Knochenmarksproben wurden in der Screeningphase und am Ende des ersten und zweiten Behandlungszyklus entnommen. Wenn es bis zum Ende des letzten Induktions- und Konsolidierungszyklus nicht zu einem Rückfall kam, wurde eine Knochenmarksentnahme alle 3 Monate bis zu einem Rückfall durchgeführt.

Die dargestellten Auswertungen der Raten beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten des Full Analysis Set.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Unklar ist, ob und in welchen Fällen eine Durchflusszytometrie zur Beurteilung der MRD eingesetzt wurde.

### Validität

Der Bestimmung des MRD-Status mittels RT-PCR wird der größte Standardisierungsgrad zugeschrieben [4]. Bei Ph+ ALL wird empfohlen, die MRD-Bestimmung parallel sowohl anhand einer quantitativen Bestimmung von *BCR-ABL* mittels RT-PCR als auch anhand eines Nachweises individueller, klonaler Gen-Rearrangements von Immunglobulinen mit RT-PCR durchzuführen. Sofern kein molekularer Marker nachgewiesen werden kann, sollte die MRD-Bestimmung mittels Flowzytometrie erfolgen [4].

In der Studie wurde nur eine der beiden RT-PCR-Methoden durchgeführt. Dadurch kann die Validität der MRD-Ergebnisse eingeschränkt sein. Unklar ist, ob und in welchem Umfang eine Durchflusszytometrie zum Einsatz kam. Hier wäre zu beachten, dass unklar ist, ob deren Messergebnisse hinsichtlich Messgenauigkeit, Reliabilität und Nachweisgrenze mit denen der PCR vergleichbar sind.

### Patientenrelevanz

Der MRD-Status beschreibt die Anzahl der verbliebenen malignen Zellen im Knochenmark. Die Beurteilung des MRD-Status erfolgt mittels Laboruntersuchungen des Knochenmarks ohne Symptombefund. Daher wird die MRD-Remission nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet. Ein negativer MRD-Status wird jedoch als bedeutsamer Prognosefaktor bei ALL beschrieben [4]. Dem MRD-Status wird zudem in Leitlinien ein Stellenwert in der Therapiesteuerung zugeschrieben. Aufgrund der klinischen Bedeutung und des Stellenwerts der MRD in der Therapiesteuerung wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

### **Rate an alloHSZT und 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT**

Der Endpunkt alloHSZT wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Limitationen in der vorliegenden Operationalisierung nicht herangezogen. Die 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT wird ebenfalls nicht herangezogen.

### Operationalisierung:

#### *Beschreibung*

Im Modul 4 wird die Rate der alloHSZT als Anteil der Patientinnen und Patienten definiert, die durch die Behandlung mit Blinatumomab eine CR/CRh innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreicht und nachfolgend eine alloHSZT erhalten haben.

Die im Modul 4 dargestellten Auswertungen beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten des Full Analysis Set, die eine CR/CRh erreicht haben. Im CSR wird zusätzlich der Anteil an Personen mit HSZT bezogen auf das gesamte Full Analysis Set berichtet.

Als unterstützender Endpunkt wurde im Modul 4 die 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT, definiert als der Anteil der Personen, die durch die Behandlung mit Blinatumomab eine CR/CRh innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreicht und in Remission eine alloHSZT ohne eine zusätzliche antileukämische Medikation nach Blinatumomab erhalten haben und innerhalb von 100 Tagen

nach der alloHSZT verstorben waren, berichtet. Die 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet und der Zeitraum ab der alloHSZT bis zum Tod oder zum Datum der zuletzt ausgewerteten Beobachtung berücksichtigt.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. In dem Studienprotokoll ist keine Definition des Endpunktes aufgeführt. Aus dem SAP geht nur hervor, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich nach der Blinatumomab-Behandlung in Remission befanden und eine alloHSZT erhalten haben, zusammengefasst werden sollte. Zusätzlich sollte eine Darstellung zum Anteil der alloHSZT nach bestem Therapieansprechen erfolgen und der Anteil an späteren HSZT während der Nachbeobachtungsperiode separat berichtet werden. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, nach welchen Kriterien Patientinnen und Patienten eine alloHSZT erhielten, ob alle Patientinnen und Patienten, die für eine alloHSZT nach Ermessen des medizinischen Personals infrage kamen, eine alloHSZT erhielten und wie die Entscheidung, ob eine Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab, eine Chemotherapie oder eine alloHSZT (objektiv) durchgeführt werden soll, getroffen wurde. Basierend auf den Ausführungen im Modul 4 wird davon ausgegangen, dass das lokale medizinische Prüfpersonal die Bewertung der Eignung für eine alloHSZT durchführte.

### Patientenrelevanz und Validität

Bei der Rate der alloHSZT kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit der Operationalisierung von einem patientenrelevanten Endpunkt ausgegangen werden. Jedoch bestehen im vorliegenden Fall Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung.

Eine alloHSZT stellt entsprechend vieler Leitlinien im vorliegenden AWG die einzige potentiell kurative Behandlungsoption dar und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein [4]. Zur Durchführung einer HSZT müssen, wie oben beschrieben, mehrere Einflussfaktoren unabhängig vom Erreichen eines Ansprechens erfüllt sein. Dazu zählen z. B. ein ausreichender Allgemeinzustand und die Verfügbarkeit einer Spenderin oder eines Spenders. Informationen zu den Bedingungen für die Durchführung einer alloHSZT wurden in den Studienunterlagen nicht identifiziert. Es ist anzunehmen, dass diese Entscheidung von einer Vielzahl von Faktoren, wie Verfügbarkeit einer passenden Spenderin bzw. eines passenden Spenders, individuelle Abwägung vonseiten der Patientinnen und Patienten und Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten beurteilt durch das medizinische Personal, abhängig ist. Im Modul 4 wurde bestätigt, dass die Durchführung der alloHSZT stets eine individuelle Entscheidung war und es wurde davon ausgegangen, dass die Eignungsprüfung für den Erhalt einer HSZT durch das medizinische Prüfpersonal anhand allgemein anerkannter Kriterien, wie Patienteneinverständnis, Gesundheitszustand, Alter und Spenderverfügbarkeit, erfolgte. Eine Darstellung der Gründe, warum Patientinnen und Patienten eine alloHSZT erhielten oder nicht, ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Es lässt sich aus der Ergebnisdarstellung jedoch ableiten, dass auch Patientinnen und Patienten, die keine Komplettremission nach Induktion mit Blinatumomab erreichten, eine alloHSZT erhielten. Das Erreichen der Komplettremission kann demnach kein Mindestkriterium für eine Durchführung einer alloHSZT in der Studie gewesen sein. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt als nicht geeignet erachtet, um Rückschlüsse auf die Effekte von Blinatumomab zu ziehen. Daher wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der im Modul 4 unterstützend dargestellte Endpunkt 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Endpunkt liefert durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die eine CR/CRh innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreicht und in Remission eine alloHSZT ohne zusätzliche antileukämische Medikation erhielten, nur Informationen für eine selektive Population und schließt Personen mit einer alloHSZT und einer antileukämischen Folgetherapie ebenso aus wie Personen, die eine alloHSZT ohne CR erhalten haben. Basierend auf der Operationalisierung ist fraglich, inwieweit sich aus dem Endpunkt Aussagen zu den Effekten von Blinatumomab ableiten lassen.

### 2.3.3 Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Lebensqualität in der Studie ALCANTARA erhoben.

### 2.3.4 Sicherheit

#### Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Anzeichen, Symptom oder jede unerwünschte Erkrankung. Es musste dabei kein kausaler Zusammenhang zwischen dem UE und der Prüfmedikation bestehen. UE umfassten sowohl neu auftretende Ereignisse als auch Verschlechterungen bestehender medizinischer Zustände (d. h. Zunahme in Schweregrad, Häufigkeit und/oder Dauer eines medizinischen Zustandes). Der Term „Krankheitsprogression“ des primären Tumors wurde nicht als UE betrachtet. Jedoch sollten Anzeichen und/oder Symptome einer Krankheitsprogression (unabhängig vom primären oder sekundären Tumor), die neu sind oder sich im Vergleich zu Baseline verschlechtert haben, als UE dokumentiert werden. Eine neu aufgetretene maligne Erkrankung wurde als UE betrachtet. Abnormale Laborbefunde, die gemäß der Beurteilung des Studienpersonals als nicht bedeutsam eingeschätzt wurden, wurden nicht als UE berichtet. Änderungen in Laborwerten, die eine Behandlung oder Anpassung der laufenden Therapie erforderten, galten als UE. Klinische Folgeerscheinungen (nicht die Laboranomalie) wurden, falls zutreffend, als UE erfasst.

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) nach Preferred Term und Systemorganklasse. Der Schweregrad wurde durch das ärztliche Studienpersonal gemäß CTCAE (Version 4.0) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Die dargestellten UE beziehen sich auf UE, die ab Therapiebeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis aufgetreten sind (treatment-emergent adverse events).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE):

Als SUE wurde ein UE definiert, das

- tödlich war,
- lebensbedrohlich war,
- zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führte,

- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte,
- eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war oder
- als ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde.

Zu anderen wichtigen medizinischen Ereignissen zählten u. a. folgende Ereignisse:

- Überdosierung (> 10 % der Blinatumomab-Dosis) (Ergänzung mit dem Protokoll-Amendment 2 am 14.09.2014)
- allergischer Bronchospasmus
- Krämpfe
- Blutdyskrasie oder
- Ereignisse, die eine Notfallversorgung, ambulante Operation oder anderweitige sofortige Maßnahmen erforderten.

UE von besonderem Interesse:

Im Studienprotokoll/SAP wurden keine a priori definierten UE von besonderem Interesse identifiziert. Im CSR wurden folgende UE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE von besonderem Interesse ausgewertet, die auch im Modul 4 präsentiert wurden:

- Neurologische Ereignisse
- Tumorlyse-Syndrom
- Infektionen
- Infusionsreaktionen mit und ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer
- Kapillarlecksyndrom
- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
- Medikationsfehler
- Erniedrigte Immunglobulinwerte
- Erhöhte Leberwerte
- Zytopenie
- Neutropenie
- Lymphopenie
- Akute Pankreatitis
- Immunogenität
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Informationen darüber, welche Preferred Terms für die einzelnen UE von besonderem Interesse berücksichtigt wurden, liegen im CSR vor. Gemäß Modul 4 wurden UE von besonderem Interesse nach der Definition der Council for International Organizations of Medical Sciences beschrieben. Die Auswahl der UE von besonderem Interesse basiert gemäß Modul 4 auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in der Fachinformation sowie den therapiespezifischen UE.

Erhebungszeitpunkte:

Es wurden UE ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis mindestens 30 Tage nach der letzten Studienmedikation kontinuierlich erhoben.

Auswertung:

Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis des Full Analysis Set. Im Modul 4 wurden zusätzlich Auswertungen zu den UE-Gesamtraten ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen präsentiert, bei denen gemäß den Angaben aus den statistischen Outputs die UE der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ nicht berücksichtigt wurden.

### Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Aufgrund fehlender Informationen im Studienprotokoll ist unklar, inwieweit die UE von besonderem Interesse präspezifiziert waren. Dem Studienprotokoll-Amendment 2 konnte nur eine Liste mit neurologischen UE nach High-level Group Terms entnommen werden, die zwar nicht explizit als UE von besonderem Interesse beschrieben, aber im Rahmen der Regeln für Dosismodifikationen bei einem Auftreten von Neurotoxizität als klinisch relevant definiert wurden. Weiterhin ist nicht eindeutig nachvollziehbar, wie sich die UE Infusionsreaktionen mit Berücksichtigung der Infusionsdauer im Vergleich zu Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer in ihrer Operationalisierung konkret unterscheiden. In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben dazu, was unter „Berücksichtigung der Infusionsdauer“ zu verstehen ist. Gemäß EPAR wurde in der Studie ALCANTARA ein Preferred Term als Infusionsreaktion betrachtet, sofern es bis 48 h nach der Infusion aufgetreten war.

Hinsichtlich der UE-Gesamtraten ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen liegt keine Begründung für die gewählte Operationalisierung vor.

### Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Die Ergebnisse zu UE werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass basierend auf der Operationalisierung die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte Ereignisse abbilden können. Hinsichtlich der vorgelegten Auswertungen zu den UE-Gesamtraten ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen bestehen Zweifel, dass mit dem Ausschluss der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ die mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehenden Ereignisse vollständig aus der UE-Auswertung ausgeschlossen und alle UE, die nicht mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehen, berücksichtigt wurden. Daher werden die UE-Gesamtraten ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen nicht in der Nutzenbewertung herangezogen.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass eine Überdosierung (> 10 % der Blinatumomab-Dosis) erst ab dem Protokoll-Amendment 2 explizit als SUE („anderes wichtiges medizinisches Ereignis“) gelistet war und es daher nicht auszuschließen ist, dass nicht alle Ereignisse der Überdosierung als SUE erfasst wurden.

## 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Screening	Tag 29 jedes Zyklus	Sicherheits- Follow-up <sup>1)</sup>	Langzeit-Follow- Up <sup>2)</sup>
Gesamtüberleben	Kontinuierlich, nach dem Sicherheits-Follow-up alle 3 Monate			
Komplette Remission <sup>3)</sup>	x	x	x	x
MRD-Remission <sup>3)</sup>	x	x <sup>4)</sup>	x <sup>4)</sup>	x <sup>4)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	Kontinuierlich bis 30 Tage nach Behandlungsende			-

<sup>1)</sup> 30 Tage nach der letzten Dosis Blinatumomab

<sup>2)</sup> Für 18 Monate alle 3 Monate

<sup>3)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>4)</sup> Erhebung am Ende des ersten und zweiten Behandlungszyklus. Wenn es bis zum Ende des letzten Induktions- und Konsolidierungszyklus nicht zu einem Rückfall kam, wurde eine Knochenmarksentnahme alle 3 Monate bis zu einem Rückfall durchgeführt.

Abkürzungen: MRD: minimale Resterkrankung

## **2.4 Statistische Methoden**

### **Analysepopulation**

Die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen wurden mit dem Full Analysis Set durchgeführt. Das Full Analysis Set umfasste alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten hatten.

### **Berücksichtigter Datenschnitt**

Die Nutzenbewertung bezieht sich auf den Datenschnitt der finalen Analyse 06.01.2017 (CSR vom 26.05.2017).

### **Analysen der in der Nutzenbewertung berücksichtigten bzw. ergänzend dargestellten Endpunkte**

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt OS wurde mittels Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Es wurden die mediane Überlebenszeit mittels Kaplan-Meier-Methode sowie Überlebenswahrscheinlichkeiten zu 6, 12 und 24 Monaten geschätzt.

#### Komplette Remission, MRD-Remission und unerwünschte Ereignisse

Für die Analyse der kompletten Remission, MRD-Remission, alloHSZT sowie der UE erfolgte eine binäre Auswertung der Ereignisraten.

### **Subgruppenanalysen**

Im Dossier wurden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

## **2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Das Verzerrungspotential der Studie ALCANTARA wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns auf Studienebene und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.



### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie ALCANTARA

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 6: Allgemeine Angaben zur Studie ALCANTARA

Studie ALCANTARA	Blinatumomab
Eingeschlossene Patientinnen und Patienten, n	45
Erhalt der Studienmedikation, n (%)	45 (100)
Abbruch der Studienmedikation n (%)	39 (86,7)
Grund für den Abbruch der Studienmedikation, n (%)	
UE	3 (6,7)
Tod	3 (6,7)
Protokollspezifische Gründe	25 (55,6)
Hämatologisches oder extramedulläres Rezidiv nach CR/CRh/CRi	3 (6,7)
Frühzeitiger Abbruch der Induktionsperiode aufgrund Krankheitsprogression ohne vorherige CR/CRh/CRi	12 (26,7)
Kein Erreichen einer CR/CRh/CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen	4 (8,9)
Beabsichtigte alloHSZT	6 (13,3)
Notwendigkeit einer alternativen Therapie	7 (15,6)
Fehlendes Ansprechen	1 (2,2)
Studienbehandlung abgeschlossen (Erreichen des Endes der Konsolidierungsperiode), n (%)	6 (13,3)
Studienstatus, n (%)	
Personen, die die Studie abgeschlossen haben	8 (17,8)
Personen, die die Studie abgebrochen haben	37 (82,2)
Tod	37 (82,2)
Entzug der Einverständniserklärung	0
Lost to Follow-up	0
Mediane Beobachtungsdauer	k. A.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; CRh: komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; UE: unerwünschte Ereignisse

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ALCANTARA

Studie ALCANTARA	Blinatumomab N = 45
<i>Alter zu Studienbeginn (Jahre)</i>	
Altersgruppe, n (%)	
≥ 18 bis < 35	5 (11,1)
≥ 35 bis < 55	17 (37,8)
≥ 55 bis < 65	11 (24,4)
≥ 65 bis < 75	10 (22,2)
≥ 75	2 (4,4)
Mittelwert (SD)	52,8 (15,0)
Median (min; max)	55,0 (23; 78)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
Männlich	24 (53,3)
Weiblich	21 (46,7)

<b>Studie ALCANTARA</b>	<b>Blinatumomab N = 45</b>
<i>Region, n (%)</i>	
USA	11 (24,4)
Europa	34 (75,6)
Italien	14 (31,1)
Frankreich	11 (24,4)
Deutschland	6 (13,3)
Großbritannien	3 (6,7)
<i>Philadelphia-Chromosom nachgewiesen durch Zytogenetik oder Metaphase Spread oder FISH oder Bcr-abl PCR, n (%)</i>	
Ja	45 (100)
<i>Zytogenetik, n (%)</i>	
Nur Philadelphia-Chromosom	16 (35,6)
Philadelphia-Chromosom und andere zytogenetische Anomalitäten	22 (48,9)
Unbekannt	5 (11,1)
Fehlend	2 (4,4)
<i>Bcr-abl Mutationen, n (%)</i>	
Ja	17 (37,8)
T315I-Mutation	10 (22,2)
Andere	7 (15,6)
Nein	20 (44,4)
Unbekannt	8 (17,8)
<i>Krankheitsdauer: Zeit seit Diagnose bis zur 1. Dosis Blinatumomab (Monate)</i>	
MW (SD)	27,3 (26,1)
Median (min; max)	19,9 (6,2; 116,9)
<i>ECOG-Performance-Status, n (%)</i>	
0	16 (35,6)
1	20 (44,4)
2	9 (20,0)
> 2	0
<i>Vorherige extramedulläre Erkrankung, n (%)</i>	
Ja	5 (11,1)
Zentrales Nervensystem	4 (8,9)
Testis	0 (0,0)
Andere	1 (2,2)
Nein	40 (88,9)
<i>Blasten im peripheren Blut (%)</i>	
<i>Kategorie, n (%)</i>	
0	25 (55,6)
> 0 bis ≤ 5	3 (6,7)
> 5 bis < 10	3 (6,7)
≥ 10 bis < 50	5 (11,1)
≥ 50	4 (8,9)
Unbekannt	5 (11,1)
<i>Blasten im Knochenmark gemäß zentraler Beurteilung (%)</i>	
<i>Kategorie, n (%)</i>	
≤ 5	0
> 5 bis < 10	2 (4,4)
10 bis < 50	9 (20,0)

<b>Studie ALCANTARA</b>	<b>Blinatumomab N = 45</b>
50 bis < 75	6 (13,3)
≥ 75	28 (62,2)
MW (SD)	69,9 (28,6)
Median (min; max)	80,0 (6; 98)
<i>Anzahl vorheriger TKI, n (%)</i>	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
3	13 (28,9)
4	4 (8,9)
<i>Vorherige alloHSZT, n (%)</i>	
Ja	20 (44,4)
Nein	25 (55,6)
<i>Anzahl vorheriger Salvage-Therapien, n (%)</i>	
0	14 (31,1)
1	12 (26,7)
2	11 (24,4)
≥ 3	8 (17,8)
<i>Anzahl vorheriger Rezidive, n (%)</i>	
0	3 (6,7)
1	25 (55,6)
2	13 (28,9)
≥ 3	4 (8,9)
<i>Anzahl vorheriger Rezidive bei Personen ohne vorherige alloHSZT, n (%)</i>	
0	3 (6,7)
1	16 (35,6)
2	4 (8,9)
≥ 3	2 (4,4)
<i>Anzahl vorheriger Rezidive bei Personen mit vorheriger alloHSZT, n (%)</i>	
0	0
1	9 (20,0)
2	9 (20,0)
≥ 3	2 (4,4)
<i>Zeit von Diagnose bis zum 1. Rezidiv (Monate)</i>	N = 42
MW (SD)	15,7 (15,8)
Median (min; max)	13,0 (2,7; 97,7)
<i>Zeit von 1. Remission bis zum 1. Rezidiv (Monate)</i>	N = 42
MW (SD)	11,9 (15,7)
Median (min; max)	6,8 (0,9; 93,3)
<i>Zeit vom letzten Rezidiv bis zur 1. Dosis Blinatumomab (Monate)</i>	N = 42
MW (SD)	4,4 (11,5)
Median (min; max)	0,9 (0,2; 74,0)
<i>Anzahl vorheriger Salvage-Therapien bei Personen ohne vorherige alloHSZT, n (%)</i>	
0	11 (24,4)
1	8 (17,8)
2	3 (6,7)
≥ 3	3 (6,7)

<b>Studie ALCANTARA</b>	<b>Blinatumomab N = 45</b>
<i>Anzahl vorheriger Salvage-Therapien bei Personen mit vorheriger alloHSZT, n (%)</i>	
0	3 (6,7)
1	4 (8,9)
2	8 (17,8)
≥ 3	5 (11,1)
<i>Vorherige Anti-Krebstherapien, n (%)</i>	
Bosutinib	1 (2,2)
Calgb 19802	1 (2,2)
Calgb 8811	1 (2,2)
Clofarabin	1 (2,2)
Clofarabin basiertes Kombinationsregimen	6 (13,3)
Dasatinib	39 (86,7)
Flag	2 (4,4)
Gmall 07/03	5 (11,1)
Graall-2003	2 (4,4)
Hypercvad	13 (28,9)
Imatinib	25 (55,6)
Nilotinib	16 (35,6)
Andere	38 (84,4)
Ponatinib	23 (51,1)
Rituximab	5 (11,1)
Liposomales Vincristin	3 (6,7)
<i>Eingeschränkte Nierenfunktion (Creatinin clearance), n (%)</i>	
Normale Funktion (≥ 90 ml/min)	31 (68,9)
Leichte Einschränkung (≥ 60 bis < 90 ml/min)	8 (17,8)
Moderate Einschränkung (≥ 30 bis < 60 ml/min)	6 (13,3)
Schwere Einschränkung (< 30 ml/min)	0
<i>Eingeschränkte Leberfunktion, n (%)</i>	
AST und ALT ≤ 3 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ 1,5 x ULN	42 (93,3)
AST oder ALT > 3 x ULN oder Gesamt-Bilirubin > 1,5 x ULN	3 (6,7)
<i>Häufige Vorerkrankungen, n (%)</i>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	44 (97,8)
Herzkrankungen	33 (73,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (31,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (44,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (40,0)
Untersuchungen	28 (62,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (31,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	28 (62,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	19 (42,2)
Psychiatrische Erkrankungen	18 (40,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (35,6)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	20 (44,4)
Gefäßerkrankungen	27 (60,0)

Abkürzungen: AlloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor/en; ULN: Upper Limit of Normal

## Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 8: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ALCANTARA

Studie ALCANTARA	Blinatumomab N = 45 <sup>1)</sup>
Anzahl der begonnenen Zyklen	
Kategorie, n (%)	
1	45 (100,0)
2	28 (62,2)
3	12 (26,7)
4	9 (20,0)
5	7 (15,6)
MW (SD)	2,2 (1,4)
Median (min; max)	2,0 (1; 5)
Anzahl der abgeschlossenen Zyklen	
Kategorie, n (%)	
1	38 (84,4)
2	22 (48,9)
3	12 (26,7)
4	8 (17,8)
5	6 (13,3)
	n = 40
MW (SD)	2,2 (1,4)
Median (min; max)	2,0 (1; 5)
Dauer der Infusion für die gesamte Behandlungsperiode (Tage)	
MW (SD)	59,9 (40,5)
Median (min; max)	53,8 (11; 141)
Kumulative Dosis über die gesamte Behandlungsperiode (µg)	
MW (SD)	1487,0 (1132,2)
Median (min; max)	1238,0 (174; 3816)
Dosisveränderungen, n (%)	44 (97,8)
UE, n (%) <sup>2)</sup>	1 (2,3)
Fehler bei der Verabreichung der Dosis, n (%) <sup>2)</sup>	2 (4,5)
Entscheidung des Prüfpersonals, n (%) <sup>2)</sup>	3 (6,8)
Per Protocol, n (%) <sup>2)</sup>	42 (95,5)
Dosisunterbrechung <sup>3)</sup> , n (%)	30 (66,7)
UE, n (%) <sup>4)</sup>	17 (56,7)
Fehler am Gerät, n (%) <sup>4)</sup>	1 (3,3)
Fehler bei der Verabreichung der Dosis n (%) <sup>4)</sup>	1 (3,3)
Dosiswiedereinstellung, n (%) <sup>4)</sup>	1 (3,3)
Vorzeitige Entleerung des Infusionsbeutels, n (%) <sup>4)</sup>	4 (13,3)
Andere, n (%) <sup>4)</sup>	11 (36,7)
Entscheidung des Prüfpersonals, n (%) <sup>4)</sup>	2 (6,7)
Patientenwunsch, n (%) <sup>4)</sup>	1 (3,3)
Absetzen des Medikaments, n (%) <sup>4)</sup>	1 (3,3)

<sup>1)</sup> Full Analysis Set

<sup>2)</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf Personen, die eine Dosisanpassung erhielten.

<sup>3)</sup> Eine Dosisunterbrechung lag vor, wenn die Infusion gestoppt wurde.

<sup>4)</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf Personen mit einer Dosisunterbrechung.

Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

## Begleitmedikation

Alle Patientinnen und Patienten erhielten Dexamethason als Begleitmedikation. Weitere häufig eingesetzte Medikamente waren Paracetamol (73,3 %), Cytarabin (68,9 %), Methotrexat (66,7 %) und Kaliumchlorid (51,1 %).

## Folgetherapien

### AlloHSZT

Gemäß Protokoll konnten Patientinnen und Patienten zu jeder Zeit nach dem ersten Induktionszyklus, sofern sie geeignet waren, eine alloHSZT erhalten. In diesen Fällen wurde empfohlen, die Therapie mit Blinatumomab abzubrechen und die Visite der Sicherheitsnachbeobachtung zu beenden, bevor die alloHSZT durchgeführt wurde. Die Informationen zum Anteil an Personen, die eine alloHSZT erhalten haben, sind nachfolgend abgebildet.

*Tabelle 9: Ergebnisse zur alloHSZT in der Studie ALCANTARA*

Studie ALCANTARA <sup>1)</sup>	Blinatumomab N = 45 <sup>2)</sup>
Anteil der Personen, die eine alloHSZT erhalten haben, n (%)	9 (20,0)
alloHSZT nach CR/CRh innerhalb von 2 Behandlungszyklen, n (%)	7 (15,6)
HSZT nach CR	5 (11,1)
HSZT nach CRh	2 (4,4)
alloHSZT ohne Erreichen einer CR/CRh innerhalb von 2 Behandlungszyklen, n (%)	2 (4,4)

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt

<sup>2)</sup> Full Analysis Set

Abkürzungen: alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung

### Folgetherapien während der Nachbeobachtung

Die Erhebung der Therapien während der Nachbeobachtung war auf antileukämische Behandlungen der Patientinnen und Patienten beschränkt, die weiterhin in Remission waren oder ein Rezidiv aufwiesen und in der Langzeitnachbeobachtung nachverfolgt wurden. Angaben zu Folgetherapien der Personen, die nicht auf Blinatumomab angesprochen hatten, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wurden bei 73 % der eingeschlossenen Personen Folgetherapien dokumentiert (Tabelle 10).

*Tabelle 10: Folgetherapien bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten, Studie ALCANTARA*

Studie ALCANTARA	Blinatumomab N = 45
Erhalt einer antileukämischen Folgetherapie, n (%)	33 (73,3)
Ponatinib	15 (33,3)
Dasatinib	6 (13,3)
Liposomales Vincristin	6 (13,3)
Vincristin	5 (11,1)
Vindesin	4 (8,9)
Bosutinib	3 (6,7)
Purinethol	3 (6,7)

### 3.2 Mortalität

Die Ergebnisse zum Endpunkt OS sind in der nachfolgenden Tabelle abgebildet. Ergänzend ist die Analyse zum OS mit Zensierung bei HSZT dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie ALCANTARA

Studie ALCANTARA <sup>1)</sup>	Blinatumomab N = 45 <sup>2)</sup>
Mediane Follow-up-Zeit für Gesamtüberleben, Monate	25,1
<b>Gesamtüberleben</b>	
Todesfälle, n (%)	37 (82,2)
Zensierung, n (%) lebend	8 (17,8) 8 (17,8)
Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI] <sup>3)</sup>	9,0 [5,7; 13,5]
Überlebenswahrscheinlichkeit [95%-KI]	
zu 6 Monaten	64,4 [48,7; 76,5]
zu 12 Monaten	42,2 [27,8; 56,0]
<b>Gesamtüberleben mit Zensierung bei HSZT</b>	
Todesfälle, n (%)	30 (66,7)
Zensierung, n (%) lebend HSZT	15 (33,3) 6 (13,3) 9 (20,0)
Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI] <sup>3)</sup>	9,0 [5,7; 13,5]

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt

<sup>2)</sup> Full Analysis Set

<sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Methode

Abkürzungen: HSZT: Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall

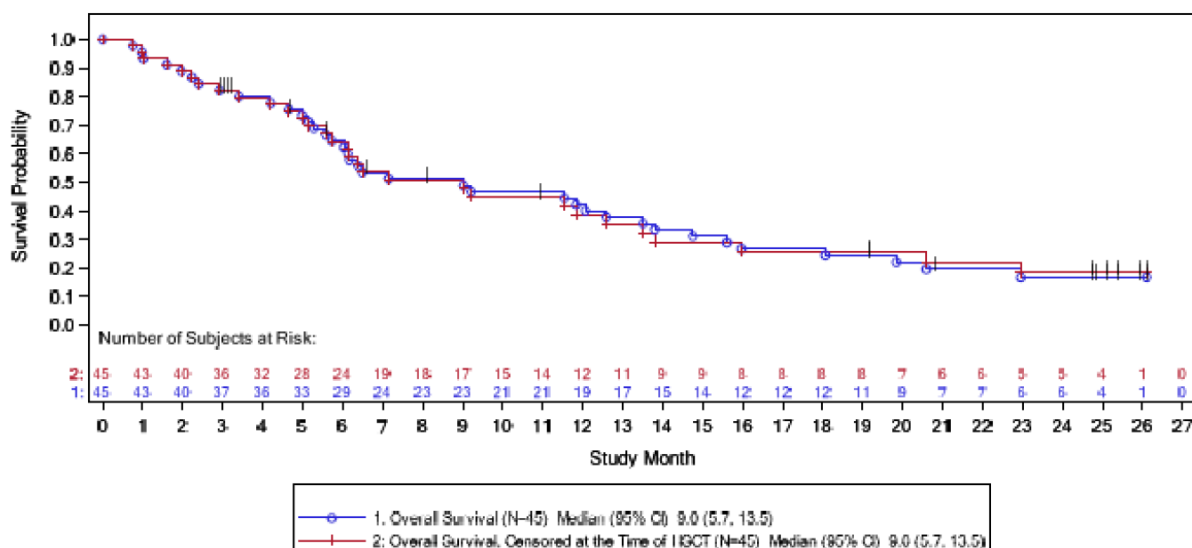


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben und Gesamtüberleben mit Zensierung zum Zeitpunkt einer HSZT

### 3.3 Morbidität

Die folgenden Endpunkte der Morbidität werden als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet und sind hier ergänzend dargestellt.

#### Komplette Remission

Tabelle 12: Ergebnisse zur kompletten Remission in der Studie ALCANTARA

Studie ALCANTARA <sup>1)</sup>	Blinatumomab N = 45 <sup>2)</sup>
CR nach 2 Behandlungszyklen, n (%)	14 (31,1)
CR/CRh nach 2 Behandlungszyklen, n (%)	16 (35,6)
CR/CRh/CRi nach 2 Behandlungszyklen, n (%)	18 (40,0)
Fehlende Bewertung, n (%)	4 (8,9)

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt

<sup>2)</sup> Full Analysis Set

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes

#### MRD-Remission

Tabelle 13: Ergebnisse zur MRD-Remission in der Studie ALCANTARA

Studie ALCANTARA <sup>1)</sup>	Blinatumomab N = 45 <sup>2)</sup>
MRD-Remission nach 2 Behandlungszyklen, n (%)	18 (40,0)
Komplette MRD-Remission, n (%)	18 (40,0)
Fehlende Bewertung, n (%)	11 (24,4)

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt

<sup>2)</sup> Full Analysis Set

Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung

### 3.4 Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Lebensqualität in der Studie ALCANTARA vor.

### 3.5 Sicherheit

In den Auswertungen wurden UE ab Therapiebeginn bis 30 Tage nach Behandlungsende berücksichtigt. Konkrete Angaben zur Beobachtungsdauer für die UE liegen nicht vor. Im Median wurden 2 Behandlungszyklen eingesetzt. Die mediane Dauer der Infusion für die gesamte Behandlungsperiode wird mit 54 Tagen (min; max: 11; 141) angegeben, sodass unter Berücksichtigung der 14-tägigen behandlungsfreien Zeit nach Zyklus 1 und der Sicherheitsnachbeobachtung von circa 100 Tagen Beobachtungszeit für UE im Median ausgegangen werden kann. Eine Zusammenfassung zum Auftreten der UE ist nachfolgend dargestellt.



Tabelle 14: Zusammenfassung der UE in der Studie ALCANTARA

<b>Studie ALCANTARA<sup>1)</sup> Personen mit <math>\geq 1</math> Ereignis</b>	<b>Blinatumomab N = 45<sup>2)</sup></b>
UE jeglichen CTCAE-Grades, n (%)	45 (100,0)
UE des CTCAE-Grades $\geq 3$ , n (%)	38 (84,4)
SUE, n (%)	28 (62,2)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	3 (6,7)

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt

<sup>2)</sup> Full Analysis Set

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

### Unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen UE sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Preferred Term dargestellt.

Tabelle 15: UE jeglichen CTCAE-Grades mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % in der Studie ALCANTARA

<b>Personen mit <math>\geq 1</math> UE jeglichen CTCAE-Grades<sup>1)</sup> MedDRA Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Blinatumomab N = 45<sup>2)</sup> n (%)</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>33 (73,3)</b>
Febrile Neutropenie	18 (40,0)
Anämie	13 (28,9)
Thrombozytopenie	10 (22,2)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>9 (20,0)</b>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>6 (13,3)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>29 (64,4)</b>
Diarrhoe	9 (20,0)
Obstipation	7 (15,6)
Nausea	7 (15,6)
Erbrechen	6 (13,3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>40 (88,9)</b>
Pyrexie	26 (57,8)
Peripheres Ödem	8 (17,8)
Schmerzen	8 (17,8)
Asthenie	6 (13,3)
Fatigue	6 (13,3)
Brustschmerzen	5 (11,1)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>10 (22,2)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>22 (48,9)</b>
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	5 (11,1)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>6 (13,3)</b>

<b>Personen mit <math>\geq 1</math> UE jeglichen CTCAE-Grades<sup>1)</sup></b> <b>MedDRA Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Blinatumomab</b> <b>N = 45<sup>2)</sup></b> n (%)
<b>Untersuchungen</b>	<b>21 (46,7)</b>
Aspartat-Aminotransferase erhöht	7 (15,6)
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (13,3)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>19 (42,2)</b>
Hypokaliämie	8 (17,8)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>25 (55,6)</b>
Knochenschmerzen	9 (20,0)
Muskel- und Skelettschmerzen	5 (11,1)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>25 (55,6)</b>
Kopfschmerz	15 (33,3)
Parästhesie	6 (13,3)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>10 (22,2)</b>
Verwirrtheitszustand	5 (11,1)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>5 (11,1)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>18 (40,0)</b>
Dyspnoe	6 (13,3)
Husten	5 (11,1)
Epistaxis	5 (11,1)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>22 (48,9)</b>
Erythem	5 (11,1)
<b>Gefäßkrankungen</b>	<b>13 (28,9)</b>
Hypotonie	6 (13,3)

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt

<sup>2)</sup> Full Analysis Set

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Schwere unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$  nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz  $\geq 5$  % sind in Tabelle 16 abgebildet.

Tabelle 16: UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  mit einer 5%-Inzidenz in der Studie ALCANTARA

<b>Personen mit <math>\geq 1</math> UE des CTCAE-Grades <math>\geq 3</math><sup>1)</sup></b> <b>MedDRA Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Blinatumomab</b> <b>N = 45<sup>2)</sup></b> n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>28 (62,2)</b>
Febrile Neutropenie	12 (26,7)
Thrombozytopenie	10 (22,2)
Anämie	7 (15,6)

<b>Personen mit <math>\geq 1</math> UE des CTCAE-Grades <math>\geq 3</math><sup>1)</sup></b> <b>MedDRA Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Blinatumomab</b> <b>N = 45<sup>2)</sup></b> n (%)
Leukozytose	3 (6,7)
Neutropenie	3 (6,7)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>3 (6,7)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>3 (6,7)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>11 (24,4)</b>
Pyrexie	5 (11,1)
Schmerzen	4 (8,9)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>11 (24,4)</b>
Sepsis	4 (8,9)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	3 (6,7)
<b>Untersuchungen</b>	<b>9 (20,0)</b>
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (11,1)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	5 (11,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>5 (11,1)</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>6 (13,3)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>7 (15,6)</b>
Kopfschmerz	3 (6,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>5 (11,1)</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>4 (8,9)</b>

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt

<sup>2)</sup> Full Analysis Set

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5$  % sind in Tabelle 17 abgebildet.

Tabelle 17: SUE mit einer 5%-Inzidenz in der Studie ALCANTARA

<b>Personen mit <math>\geq 1</math> SUE<sup>1)</sup></b> <b>MedDRA Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Blinatumomab</b> <b>N = 45<sup>2)</sup></b> n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>	<b>8 (17,8)</b>
Febrile Neutropenie	4 (8,9)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>6 (13,3)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>9 (20,0)</b>
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	3 (6,7)
Sepsis	3 (6,7)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>3 (6,7)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>7 (15,6)</b>

<b>Personen mit <math>\geq 1</math> SUE<sup>1)</sup> MedDRA Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Blinatumomab N = 45<sup>2)</sup> n (%)</b>
Tremor	3 (6,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (6,7)</b>

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt

<sup>2)</sup> Full Analysis Set

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

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse nach Schweregrad und SUE-Klassifikation sind nachfolgend abgebildet.

*Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie ALCANTARA*

<b>Personen mit <math>\geq 1</math> UE von besonderem Interesse<sup>1)</sup></b>	<b>Blinatumomab N = 45<sup>2)</sup></b>		
	<b>Jeglicher CTCAE-Grad n (%)</b>	<b>CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> n (%)</b>	<b>SUE n (%)</b>
Akute Pankreatitis <sup>3)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämatopoetische Zytopenie <sup>3)</sup>	29 (64,4)	24 (53,3)	4 (8,9)
Kapillarlecksyndrom <sup>4)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neurologische Ereignisse <sup>5)</sup>	28 (62,2)	6 (13,3)	6 (13,3)
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>4)</sup>	4 (8,9)	0 (0)	1 (2,2)
Erniedrigte Immunglobulinwerte <sup>4)</sup>	4 (8,9)	0 (0)	0 (0)
Erhöhte Leberwerte <sup>6)</sup>	8 (17,8)	6 (13,3)	1 (2,2)
Immunogenität	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen <sup>7)</sup>	22 (48,9)	11 (24,4)	9 (20,0)
Infusionsreaktion <sup>4)</sup> unter Berücksichtigung der Infusionsdauer	21 (46,7)	3 (6,7)	1 (2,2)
Infusionsreaktion <sup>4)</sup> ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	22 (48,9)	3 (6,7)	1 (2,2)
Lymphopenie <sup>4)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Medikationsfehler <sup>8)</sup>	2 (4,4)	0 (0)	2 (4,4)
Neutropenie <sup>4)</sup>	21 (46,7)	15 (33,3)	4 (8,9)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie <sup>8)</sup>	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Tumorlyse-Syndrom <sup>3)</sup>	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt

<sup>2)</sup> Full Analysis Set

<sup>3)</sup> SMQ, enge Suche

<sup>4)</sup> MedDRA-Abfrage des Sponsors, enge Suche

<sup>5)</sup> MedDRA-Abfrage des Sponsors, alle Terms

<sup>6)</sup> SMQ Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome

<sup>7)</sup> Systemorganklasse

<sup>8)</sup> MedDRA-Abfrage des Sponsors, breite Suche

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardised MedDRA Queries; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Blinatumomab

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Blinatumomab, welche die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) Cluster of Differentiation 19 (CD 19)-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach Versagen von  $\geq 2$  Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und ohne alternative Behandlungsoption umfasst.

Für die Bewertung liegen Daten zu Blinatumomab der pivotalen Studie ALCANTARA vor, in die Patientinnen und Patienten mit Ph+ B-Vorläufer-ALL eingeschlossen wurden, die rezidiert oder refraktär nach einer Behandlung mit  $\geq 1$  TKI der zweiten Generation oder intolerant gegenüber einem TKI der zweiten Generation sowie intolerant oder refraktär gegenüber Imatinib-Mesylat waren. Da bei 84 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits  $\geq 2$  TKI vor Studienbeginn eingesetzt wurden (siehe Kapitel 4.2 – Studienpopulation), entspricht die Studienpopulation im Hinblick auf die Vorbehandlung im Wesentlichen dem neuen AWG.

### 4.2 Design und Methodik der Studie ALCANTARA

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die Studie 20120216 (ALCANTARA). Die Studie 20160462, die der pU als externe Kontrolle für einen indirekten Vergleich herangezogen hat, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (siehe Unterkapitel „Indirekter Vergleich“ und Ausführungen im Anhang). Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens zusätzlich patientenberichtete Daten aus der Studie TOWER heran, in der Ph-negative ALL-Patientinnen und -Patienten untersucht wurden. Dieser Evidenztransfer wird als nicht geeignet bewertet und nicht für die NB herangezogen (siehe Unterkapitel „Evidenztransfer“).

#### Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Studie ALCANTARA ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL. Die Studie umfasst eine Screeningperiode, eine Behandlungsperiode mit bis zu 5 Behandlungszyklen, eine Sicherheitsnachbeobachtung, die 30 Tage nach der letzten Dosis Blinatumomab durchgeführt wurde, sowie eine bis zu 18 Monate dauernde Langzeitnachbeobachtung.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Rate an CR/CRh innerhalb von 2 Behandlungszyklen definiert. Weitere Endpunkte sind Gesamtüberleben, MRD-Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen, die Dauer der CR oder CRh, die Rate an alloHSZT und 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT sowie das Auftreten von UE. Patientenberichtete Endpunkte wurden nicht erhoben. Die Studie ist abgeschlossen und es liegen die Ergebnisse in Form des CSR von Mai 2017 vor.

#### Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie ALCANTARA besteht aus 45 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer r/r Ph+ B-Vorläufer-ALL. Das mediane Alter betrug zu Studienbeginn 55 Jahre (min; max: 23; 78), wobei etwa ein Viertel der Personen  $\geq 65$  Jahre alt waren. Es wurden etwa

gleich viele Männer wie Frauen eingeschlossen (53 vs. 47 %). Im Median betrug die Zeit seit Diagnosestellung bis zum Studienbeginn 20 Monate (min; max: 6; 117). Hinsichtlich der Zytogenetik wiesen etwa die Hälfte der Studienteilnehmenden neben dem Philadelphia-Chromosom auch andere zytogenetische Anomalitäten auf. Mutationen im *bcr-abl* waren bei 38 % der Studienpopulation dokumentiert. Die Tumorlast war zu Studienbeginn im Median durch 80 % Blasten im Knochenmark charakterisiert (min; max: 6; 98). Bei 56 % der Studienteilnehmenden waren keine Blasten im peripheren Blut nachweisbar. Der Gesundheitszustand war bei 80 % der Studienteilnehmenden durch einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 gekennzeichnet, 20 % waren durch einen ECOG-Performance-Status von 2 charakterisiert. Für die Mehrheit der Studienpopulation (89 %) wurde keine vorherige extramedulläre Erkrankung berichtet. Gemäß der Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmenden entweder refraktär oder rezidiert nach einer Behandlung mit  $\geq 1$  TKI der zweiten Generation oder intolerant gegenüber einem TKI der zweiten Generation sowie intolerant oder refraktär gegenüber Imatinib-Mesylat sein. Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten 16 % einen TKI vor Studienbeginn erhalten, während 47 % bereits mit 2 TKI, 29 % mit 3 TKI und 9 % mit 4 TKI behandelt waren. Der am häufigsten vor Studienbeginn eingesetzte TKI war Dasatinib (87 %), gefolgt von Imatinib (56 %), Ponatinib (51 %) und Nilotinib (36 %). Bei 44 % der Patientinnen und Patienten war zuvor eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt worden. Etwa 70 % der Studienteilnehmenden erhielten vor Studienbeginn mindestens eine Salvage-Therapie. Bei 56 % der Patientinnen und Patienten war bisher ein Rezidiv dokumentiert, 29 % wiesen bereits 2 Rezidive auf und wenige Personen befanden sich im dritten oder nachfolgenden Rezidiv (9 %). Die Dauer der ersten Remission betrug im Median 7 Monate (min; max: 1; 93). Das letzte Rezidiv wurde im Median 1 Monat vor Studienbeginn diagnostiziert (min; max: 0,2; 74).

### **Studienmedikation**

Die Patientinnen und Patienten wurden in der Studie ALCANTARA mit Blinatumomab gemäß den Angaben in der Fachinformation behandelt: Die Studienmedikation wurde in sechswöchigen Behandlungszyklen verabreicht. Jeder Zyklus umfasste eine vierwöchige kontinuierliche Infusion und eine zweiwöchige behandlungsfreie Periode. Gemäß Protokoll konnten bis zu maximal 5 Behandlungszyklen (2 Induktionszyklen und bis zu 3 Konsolidierungszyklen) eingesetzt werden. Der erste Induktionszyklus startete mit 9  $\mu\text{g}$  Blinatumomab/Tag an Tag 1 bis 7. Danach erfolgte eine Dosissteigerung auf 28  $\mu\text{g}$ /Tag beginnend an Tag 8 bis Tag 28. Ab dem zweiten Induktionszyklus wurde 28  $\mu\text{g}$  Blinatumomab/Tag für die gesamten 4 Behandlungswochen verabreicht. Kriterien für den Abbruch der Studienmedikation waren im Studienprotokoll definiert und umfassten u. a. das Nicht-Erreichen einer Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen bzw. eine Krankheitsprogression, das Auftreten eines hämatologischen oder extramedullären Rezidivs nach Erreichen einer Remission und Sicherheitsbedenken. Gemäß Protokoll sollte bei Auftreten von bestimmten UE die Therapie unterbrochen und erst nach Abklingen der Symptome wieder aufgenommen werden (siehe Tabelle 3). Einschränkend ist zu beachten, dass abweichend von der Fachinformation eine Vorbehandlung mit Dexamethason von Patientinnen und Patienten z. B. mit hoher Tumorlast bis zum Zeitpunkt des zweiten Protokollamendments (ca. 8 Monate nach Studienbeginn) nur auf eine Dauer von 5 Tagen beschränkt war und bis 3 Tage vor Beginn der Blinatumomab-Behandlung erfolgen sollte. Erst mit dem zweiten Protokollamendment erfolgte diese Vorbehandlung während der gesamten Screeningperiode bis Tag 1.

Alle 45 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Im Median wurden 2 Behandlungszyklen eingesetzt, wobei 84 % der

Studienteilnehmenden mindestens einen Behandlungszyklus und 49 % mindestens 2 Zyklen abgeschlossen haben. Die mediane Dauer der Infusion für die gesamte Behandlungsperiode wird mit 54 Tagen (min; max: 11; 141) angegeben.

### Folgetherapien

Gemäß Protokoll konnten Patientinnen und Patienten, sofern sie geeignet waren, zu jeder Zeit nach dem ersten Induktionszyklus eine alloHSZT erhalten. Bei 20 % der Studienteilnehmenden wurde eine alloHSZT durchgeführt.

Folgetherapien während der Langzeitnachbeobachtung wurden nur für Patientinnen und Patienten erhoben, die währenddessen weiterhin in Remission waren oder ein Rezidiv aufwiesen. Bei insgesamt 73 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden Folgetherapien in der Langzeitnachbeobachtung dokumentiert, wobei unklar ist, wie viele der Personen sich zum Zeitpunkt der Folgetherapie in Remission befanden oder im Zustand nach einem Rezidiv. Ausgehend von dem Anteil der Personen mit Folgetherapie in der Langzeitnachbeobachtung (73 %) und dem Anteil an Patientinnen und Patienten mit Remission nach 2 Zyklen (40 %) kann angenommen werden, dass mindestens 33 % der eingeschlossenen Personen eine antileukämische Therapie nach Auftreten eines Rezidivs nach Abschluss der Behandlung mit Blinatumomab erhalten haben. Angaben zu Folgetherapien der Personen, die nicht auf Blinatumomab angesprochen hatten, wurden nicht identifiziert.

Häufig berichtete Folgetherapien waren Ponatinib (33 %), Dasatinib (13 %) und liposomales Vincristin (13 %) bzw. Vincristin (11 %).

### Verzerrungspotential

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

### **Indirekter Vergleich mit der retrospektiven Kohortenstudie 20160462**

Der pU legte mit dem Dossier einen indirekten Vergleich in Form von Propensity-Score (PS)-basierten-Analysen auf Grundlage der Studie ALCANTARA und einer retrospektiven Kohortenstudie (Studie 20160462) für die Endpunkte Gesamtüberleben und komplette Remission vor. Der indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da keine validen Aussagen daraus ableitbar sind. Wesentliche Kritikpunkte bzw. Limitationen beziehen sich auf die Definition der Exposition (d. h. der interessierenden Therapie) in der externen Kontrollstudie und die damit einhergehenden Unterschiede im Startpunkt der Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben zwischen der Studie ALCANTARA und der externen Kontrollstudie, die fehlenden Informationen zur Auswahl und Charakterisierung der Studienzentren für die externe Kontrolle, das Risiko für Selektionsbias, die fehlenden Angaben zu bestimmten (prognostischen) Patientencharakteristika und untersuchten Therapien in der externen Kontrollstudie sowie auf den Aspekt der Veränderungen in den Therapie-Optionen über die Zeit. Darüber hinaus kann zwar mit den durchgeführten Propensity-Score-basierten-Analysen eine Balance der Populationen hinsichtlich der dabei berücksichtigten Faktoren erreicht, aber eine Strukturgleichheit auch nach Adjustierung nicht angenommen werden, da nicht für alle relevanten bekannten und unbekanntem Faktoren kontrolliert werden konnte. Durch die mangelnde Berücksichtigung aller relevanten Confounder verbleibt residuales Confounding.

Anhand der Größenordnung des Effektes kann nicht ausgeschlossen werden, dass der geschätzte Effekt von Blinatumomab auf das Gesamtüberleben aus der PS-basierten Analyse (vgl. zusätzliche Analysen im EPAR [5] S. 54) durch systematische Verzerrung zustande gekommen ist. Detaillierte Informationen zum indirekten Vergleich und deren methodischen Limitationen sind im Anhang dargelegt.

### **Evidenztransfer**

Der pU zieht zur Bewertung der Symptomatik und der Lebensqualität die Ergebnisse des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30 (EORTC QLQ-C30) aus der Studie 00103311 (TOWER) heran und überträgt sie auf das AWG der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer-ALL nach Versagen von  $\geq 2$  TKI und ohne alternative Behandlungsoption. In der TOWER-Studie wurde die Blinatumomab-Behandlung mit Salvage-Chemotherapien bei Patientinnen und Patienten mit r/r Ph-negativer B-Vorläufer-ALL verglichen. Der pU geht bei dem Evidenztransfer von der Annahme aus, dass der Effekt von Blinatumomab auf die Lebensqualität und Symptomatik unabhängig vom Ph-Status sei. Ph-Positivität gilt als Risikofaktor für eine schlechtere Prognose und eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine komplette Remission. Belege für die Übertragbarkeit der Effekte von Blinatumomab bei Ph-negativen r/r ALL-Patientinnen und -Patienten auf Ph-positive Personen legt der pU nicht vor.

Unabhängig davon, welche Bedeutung der Ph-Status im r/r-Krankheitsstadium für den weiteren Krankheitsverlauf bzw. für den Effekt von Blinatumomab im vorliegenden AWG hat, muss für einen Evidenztransfer die Studienpopulation der TOWER-Studie auch hinsichtlich anderer relevanter Patientencharakteristika dem neuen AWG entsprechen. Im Vergleich zum neuen AWG von Blinatumomab, welches sich auf die Therapiesituation nach Versagen von  $\geq 2$  TKI und ohne alternative Behandlungsoption bezieht, ist anzumerken, dass keine Angaben zur TKI-Vorbehandlung für die Patientinnen und Patienten der TOWER-Studie vorliegen, während in der Studie ALCANTARA, aus deren Studienpopulation sich das neue AWG ableitete, 84 % der Studienteilnehmenden mit  $\geq 2$  TKI behandelt waren. Bezogen auf den Rezidiv- und Refraktär-Status wurden in der TOWER-Studie Patientinnen und Patienten mit einem weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium als in der Studie ALCANTARA untersucht. So war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit  $\geq 2$  Rezidiven in der TOWER-Studie geringer als in der Studie ALCANTARA (12 % vs. 38 %). Dieser Aspekt spiegelt sich auch in einem geringeren Ausmaß der Vorbehandlungen wider. Während 44 % der Personen in der TOWER-Studie noch keine Salvage-Therapie erhalten hatten, war das nur bei 31 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ALCANTARA der Fall. Auf der anderen Seite haben 42 % Personen in der Studie ALCANTARA  $\geq 2$  Salvage-Therapien erhalten, aber nur 23 % in der TOWER-Studie. Unterschiede betreffen auch den Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorheriger HSZT (TOWER: 35 % vs. ALCANTARA: 44 %). Insgesamt ist fraglich, ob für die Patientinnen und Patienten der TOWER-Studie bereits alle alternativen Therapien ausgeschöpft waren.

Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der TOWER-Studie mit dem neuen AWG hinsichtlich der Patientencharakteristika nicht hinreichend belegt.

Abgesehen davon lassen sich aufgrund der Datenqualität selbst für die Population der r/r Ph-negativen B-Vorläufer-ALL keine validen Aussagen aus den Ergebnissen des EORTC QLQ-C30 der TOWER-Studie ableiten. Wie in der entsprechenden Nutzenbewertung von 15.09.2017 und in



dem dazugehörigen Amendment dargestellt, betrug der Anteil der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms in der Auswertung zu keinem Zeitpunkt > 70 % [6,7].

### **4.3 Mortalität**

Für die Nutzenbewertung wurden die OS-Daten der Studie ALCANTARA zum finalen Datenschnitt herangezogen. Es wurden 37 Todesfälle (82 %) in der Studie ALCANTARA beobachtet. Die mediane Überlebensdauer wurde auf 9,0 Monate [95%-KI 5,7; 13,5] geschätzt und die Überlebenswahrscheinlichkeit zu 12 Monaten mit 42 % [95%-KI 28 %; 56 %] angegeben.

Die Ereigniszeitanalyse zum OS mit Zensierung zum Zeitpunkt einer HSZT resultierte nicht in einer kürzeren medianen Überlebensdauer, sondern ergab die gleiche Schätzung wie die Primäranalyse.

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität**

Aufgrund der fehlenden Kontrolle lassen die in der Studie ALCANTARA beobachteten Ergebnisse keine validen Aussagen zum Effekt von Blinatumomab auf das Gesamtüberleben im vorliegenden AWG zu.

### **4.4 Morbidität**

Für die Endpunktkategorie Morbidität legte der pU mit der kompletten Remission und der MRD-Remission Endpunkte vor, die sich auf die Tumorresponse beziehen. Da diese Endpunkte auf laborparametrischen, hämatologischen und radiologischen Befunden ohne Symptombefug basieren, werden sie als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Ebenso wird die Rate an alloHSZT in der vorliegenden Operationalisierung als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt. (vgl. Kapitel 2.3.2).

Patientenberichtete Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden in der Studie ALCANTARA nicht erhoben. Der vorgelegte Evidenztransfer der Ergebnisse zur Symptomatik der Studie TOWER auf das neue AWG wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 4.2 - Evidenztransfer).

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität**

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen keine Ergebnisse der Studie ALCANTARA zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

### **4.5 Lebensqualität**

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie ALCANTARA nicht erhoben. Der vorgelegte Evidenztransfer der Ergebnisse zur Lebensqualität der Studie TOWER auf das neue AWG wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 4.2 - Evidenztransfer).

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität sind keine Daten der Studie ALCANTARA verfügbar.

## 4.6 Sicherheit

Die vorliegenden Daten zu den UE beziehen sich auf UE, die ab Therapiebeginn bis 30 Tage nach Behandlungsende aufgetreten sind. Ausgehend von der medianen Infusionsdauer für die gesamte Behandlungsperiode von 54 Tagen und der medianen Zyklenanzahl von 2 und unter Berücksichtigung der 14-tägigen behandlungsfreien Periode sowie der 30-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung kann von einer 100-tägigen Beobachtungszeit für UE im Median ausgegangen werden. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass zwar gemäß Protokoll eine Krankheitsprogression des Primärtumors nicht als UE gewertet wurde, jedoch Anzeichen oder Symptome der Krankheitsprogression, die neu aufgetreten waren oder sich verschlimmert hatten, sowie neu aufgetretene Malignitäten als UE dokumentiert wurden.

Bei allen Patientinnen und Patienten sind UE aufgetreten. Bei 84 % der Behandelten wurden UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  und bei 62 % SUE dokumentiert. Wenige Personen (7 %) brachen die Therapie aufgrund von UE ab.

Als häufige UE jeglichen Schweregrades wurden Pyrexie (58 %), febrile Neutropenie (40 %), Kopfschmerzen (33 %), Anämie (29 %), Thrombozytopenie (22 %), Diarrhoe und Knochenschmerzen (jeweils 20 %) berichtet. Die häufigsten UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  betrafen mit einer Inzidenz von 62 % die Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (febrile Neutropenie 27 %, Thrombozytopenie 22 %, Anämie 16 %). Schwerwiegende UE sind vor allem in den Systemorganklassen Infektionen und parasitäre Erkrankungen (20 %), Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (18 %) und Erkrankungen des Nervensystems (16 %) aufgetreten.

Bezogen auf die in der Studie ALCANTARA erhobenen UE von besonderem Interesse wurden häufig Ereignisse einer Zytopenie (64 %), neurologische Ereignisse (62 %), Infektionen (49 %), Infusionsreaktionen (47 bzw. 49 %) und Ereignisse der Neutropenie (47 %) und erhöhte Leberwerte (18 %) dokumentiert, wobei vor allem die Ereignisse der Zytopenie, Neutropenie und Infektionen häufig den Schweregrad  $\geq 3$  aufwiesen. Schwerwiegende Infektionen wurden mit einer Inzidenz von 20 % als die häufigsten SUE von besonderem Interesse berichtet. Nicht bzw. eher seltener sind Pankreatitis, Kapillarlecksyndrom, Immunogenität, Lymphopenie, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Tumorlyse-Syndrom, Medikationsfehler, Zytokin-Freisetzungssyndrom und erniedrigte Immunglobulinwerte während der Beobachtungszeit beobachtet worden.

### Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Da die Ergebnisse zur Sicherheit von Blinatumomab auf unkontrollierten Daten beruhen, lassen sich keine Aussagen im Vergleich zu anderen antileukämischen Therapien ableiten.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Das neue Anwendungsgebiet von Blinatumomab umfasst die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) Cluster of Differentiation 19-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach Versagen von  $\geq 2$  Tyrosinkinase-Inhibitoren und ohne alternative Behandlungsoption. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der Studie 20120216 (ALCANTARA). Es handelt sich bei der Studie ALCANTARA um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen mit r/r Ph+ B-Vorläufer-ALL. Aufgrund einer fehlenden Kontrolle sind die Daten (Tabelle 19) mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden und die Aussagekraft der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ALCANTARA

Endpunkt <sup>1)</sup>	Blinatumomab N = 45 <sup>2)</sup>
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	
Todesfälle, n (%)	37 (82,2)
Zensurierung, n (%) lebend	8 (17,8) 8 (17,8)
Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI]	9,0 [5,7; 13,5]
Überlebenswahrscheinlichkeit zu 12 Monaten [95%-KI]	42,2 [27,8; 56,0]
<b>Sicherheit</b>	
UE des CTCAE-Grades $\geq 3$ , n (%)	38 (84,4)
SUE, n (%)	28 (62,2)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	3 (6,7)
UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades, n (%)	
Akute Pankreatitis	0 (0)
Zytopenie	29 (64,4)
Kapillarlecksyndrom	0 (0)
Neurologische Ereignisse	28 (62,2)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	4 (8,9)
Erniedrigte Immunglobulinwerte	4 (8,9)
Erhöhte Leberwerte	8 (17,8)
Immunogenität	0 (0)
Infektionen	22 (48,9)
Infusionsreaktion unter Berücksichtigung der Infusionsdauer	21 (46,7)
Infusionsreaktion ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	22 (48,9)
Lymphopenie	0 (0)
Medikationsfehler	2 (4,4)
Neutropenie	21 (46,7)
Progressive multifokale Leukoencephalopathie	1 (2,2)
Tumorlyse-Syndrom	1 (2,2)

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt

<sup>2)</sup> Full Analysis Set

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

## Referenzen

1. **Amgen.** A phase 2 single arm, multicenter trial to evaluate the efficacy of the BITE antibody blinatumomab in adult subjects with relapsed/refractory philadelphia positive b-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALCANTARA); Studienbericht der Studie 20120216 [unveröffentlicht]. 2017.
2. **Amgen.** Propensity score analysis of overall survival and the rate of complete remission or complete remission with partial hematological recovery among adult patients with Philadelphia-positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; Studienbericht [unveröffentlicht]. 2018.
3. **Amgen.** A retrospective cohort study of salvage treatment outcomes among adult patients with relapsed or refractory Philadelphia-chromosome positive (Ph+) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); Studienbericht der Studie 20160462 [unveröffentlicht]. 2018.
4. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Akute Lymphatische Leukämie (ALL); Leitlinie [online]. 07.2020. Berlin (GER): DGHO; 2020. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_@guideline/html/index.html).
5. **European Medicines Agency (EMA).** BLINCYTO: European public assessment report EMEA/H/C/003731/II/0030 [online]. 15.10.2020. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0030-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Blinatumomab vom 08. November 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 18.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2066/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289-Amendment.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2066/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289-Amendment.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Blinatumomab vom 15. September 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 18.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1971/2017-06-15\\_Nutzenbewertung\\_G-BA\\_%20Blinatumomab-D-289.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1971/2017-06-15_Nutzenbewertung_G-BA_%20Blinatumomab-D-289.pdf).
8. **Hernan MA, Sauer BC, Hernandez-Diaz S, Platt R, Shrier I.** Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. J Clin Epidemiol 2016;79:70-75.

## Anhang

### Indirekter Vergleich mit der retrospektiven Kohortenstudie 20160462

Der pU legte mit dem Dossier einen indirekten Vergleich basierend auf der Studie ALCANTARA und einer retrospektiven Kohortenstudie (Studie 20160462) für die Endpunkte Gesamtüberleben und komplette Remission vor. Der indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da keine validen Aussagen daraus ableitbar sind. Die Begründung dafür ist nachfolgend in der Beschreibung der externen Kontrollstudie dargelegt.

Die Studie 20160462 ist eine retrospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie, die der pU durchgeführt hat, um Informationen zur Wirksamkeit einer Salvage-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer-ALL nach Versagen oder Resistenz gegenüber TKI der zweiten Generation zu sammeln [3]. Als Datenquelle für die retrospektive Kohorte dienten klinische Datenbanken von 3 Studienzentren in Italien und Spanien, die im Fall von fehlenden Werten durch Informationen aus den Krankenakten ergänzt wurden. Aus diesen Datenbanken wurden retrospektiv erwachsene Patientinnen und Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer-ALL identifiziert, die eine qualifizierende Salvage-Therapie erhalten haben. Eine qualifizierende Salvage-Therapie wurde definiert als Salvage-Therapie, die a) nach Auftreten einer Refraktärität auf  $\geq 1$  TKI der zweiten Generation (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib) oder nach einem Rezidiv nach dieser Behandlung oder b) nach Auftreten einer Intoleranz gegenüber einem TKI der zweiten Generation und Intoleranz oder Refraktärität gegenüber Imatinib-Mesyilat eingesetzt wurde. Weitere Einschlusskriterien waren die initiale Behandlung der ALL nach dem 01.01.2000 und  $> 5$  % Blasten im Knochenmark zum Zeitpunkt der qualifizierenden Salvage-Therapie. Die Datenextraktion für diese retrospektive Studie fand im Zeitraum von August 2017 bis Dezember 2017 statt. Die Patientendaten wurden beginnend mit der Diagnose der ALL bis zum Tod oder zur letzten Nachbeobachtung zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhoben. Der Beobachtungszeitraum umfasste Januar 2000 bis Dezember 2017. Die Baseline-Periode war definiert als der Zeitraum ab Erstdiagnose der ALL bis zum Beginn der ersten qualifizierenden Salvage-Therapie. Für die insgesamt 55 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde die Baseline mit 22.03.2006–23.08.2017 angegeben. Hinsichtlich der Exposition wurde die letzte qualifizierende Salvage-Therapie im Beobachtungszeitraum als interessierende Salvage-Therapie definiert. Als Endpunkte sollten Endpunkte zum Ansprechen, die Rate an alloHSZT und Gesamtüberleben erhoben werden. Im Dossier wurden Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Gesamtüberleben und zur Remission aus Propensity Score basierten Analysen vorgelegt.

Folgende Unsicherheiten und Limitationen des indirekten Vergleichs bestehen:

Für die externe Kontrollpopulation ist der Auswahlprozess der Studienzentren einschließlich der wesentlichen Charakteristika der Studienzentren nicht dargelegt und daher nicht bewertbar. Zudem liegen außer den Ein- und Ausschlusskriterien unzureichende Informationen zum Selektionsprozess der Patientinnen und Patienten aus den klinischen Studienzentren vor. Es bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten gescreent und aus welchen Gründen Personen ausgeschlossen wurden. Es wird argumentiert, dass ein Selektionsbias unwahrscheinlich sei, jedoch werden keine weiteren Informationen oder deskriptiven Analysen präsentiert, die diese Aussage stützen. Weiterhin liegen keine Informationen vor, die die Datenqualität der klinischen Datenbanken hinsichtlich Richtigkeit und Vollständigkeit beschreiben bzw. unterstützen.

Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ergeben sich aus dem früheren Beobachtungszeitraum der externen Kontrolle. Der Baseline-Zeitraum lag in der externen Kontrollstudie bis zu 8 Jahre vor dem Studienbeginn der Studie ALCANTARA im Jahr 2014. 27 % der Patientinnen und Patienten der Kontrollstudie haben ihre letzte qualifizierende Salvage-Therapie bereits bis 2009 erhalten und 55 % zwischen 2010 und 2014. Veränderungen in der Prognose der Patientinnen und Patienten über die Zeit aufgrund von Verfügbarkeiten neuer Therapieoptionen können nicht ausgeschlossen werden.

Auch wenn die Studie ALCANTARA und die Studie der externen Kontrolle bezüglich wesentlicher Einschlusskriterien (Ph+ B-Vorläufer-ALL, Rezidiv- und Refraktärstatus) vergleichbar sind, fehlen relevante Informationen zu bestimmten (prognostischen) Patientencharakteristika der externen Kontrolle. So kann die Studienpopulation der externen Kontrolle nicht hinsichtlich Tumorlast (Anteil der Blasten im Knochenmark und peripheren Blut) zu Beginn der letzten qualifizierenden Salvage-Therapie, Gesundheitszustand, Zytogenetik und möglichen Mutationen, Komorbiditäten, vorherigen extramedulären Erkrankungen und anderen relevanten Patientencharakteristika beurteilt werden, da keine Daten dazu erhoben wurden. Da keine Daten zum Blastenanteil verfügbar sind, ist unklar, auf welcher Grundlage in der Studie 20160462 das Einschlusskriterium von > 5 % Blasten im Knochenmark zum Zeitpunkt der qualifizierenden Salvage-Therapie überprüft wurde und ob sich dieses Einschlusskriterium auf den Zeitpunkt der letzten qualifizierenden Salvagetherapie bezieht. Generell ist davon auszugehen, dass die Beschränkungen der Studienpopulation in der Studie ALCANTARA auf Patientinnen und Patienten entsprechend der in klinischen Studien üblichen Anforderungen hinsichtlich z. B. Gesundheitszustand, Nieren- und Leberfunktion oder der Abwesenheit von Infektionen oder Organtoxizitäten eine insgesamt fittere Population als in der externen Kontrollstudie zur Folge hatte, während für die externe Kontrollstudie, in der entsprechende Ausschlusskriterien nicht definiert wurden, eine solche Selektion nicht erfolgte.

Imbalancen zwischen der Interventionsstudie und der externen Kontrolle zeigten sich hinsichtlich des Anteils an Personen mit vorheriger HSZT (ALCANTARA: 44 %, Studie 20160462: 33 %) und der Anzahl an vorherigen Salvage-Therapien (ALCANTARA vs. Studie 20160462: 31 % vs. 13 % ohne vorherige Salvage-Therapie, 27 % vs. 56 % mit 1 vorherigen Salvage-Therapie, 42 % vs. 31 % mit  $\geq 2$  vorherigen Salvage-Therapien). Zu beachten ist, dass zu Beginn der Studie ALCANTARA mehr Therapieoptionen zur Verfügung standen als zum Baseline-Beginn der Studie 20160462 im Jahr 2006, zu der außer Dasatinib keine TKI der neuen Generation verfügbar waren.

Die Unterschiede hinsichtlich der Anzahl vorheriger Salvage-Therapien hängen eng mit der Definition der Exposition in der externen Kontrollstudie zusammen, also der Salvage-Therapie, die als Vergleichstherapie für Blinatumomab definiert wurde. Durch den Bezug auf die letzte qualifizierende Salvage-Therapie in dem Beobachtungszeitraum haben 87 % der Kontroll-Patientinnen und -Patienten bereits mindestens eine Salvage-Therapie vorher erhalten vs. 69 % in der Studie ALCANTARA. Per Definition haben die im Beobachtungszeitraum Verstorbenen (76 %) der historischen Kontrollgruppe keine weitere Salvage-Therapie vor dem Versterben erhalten. Bei diesen Personen erfolgte die Festlegung der Exposition und des Startpunktes der Beobachtungszeit in Abhängigkeit des interessierenden Endpunktes (Tod). Durch diesen konzeptionellen Aspekt wird die Beobachtungszeit für das Überleben in der historischen Kontrolle im Vergleich zur Studie ALCANTARA künstlich verkürzt. Prospektiv ist jedoch eine Definition einer letzten Therapie nicht möglich. Die Daten zu den eingesetzten antileukämischen Therapien in der Langzeitnachsbeobachtung der Studie ALCANTARA (siehe Kapitel 4.2) verdeutlichen, dass, auch wenn sich das

vorliegende AWG auf Patientinnen und Patienten ohne alternative Behandlungsoption bezieht, Blinatumomab nicht für alle Studienteilnehmenden die letzte Salvage-Therapie war. Es wird deutlich, dass der Beginn der Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe nicht entsprechend der Therapielinien der Studienpopulation in der Studie ALCANTARA gewählt wurde. Demzufolge unterscheidet sich der Startpunkt der Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben zwischen der Studie ALCANTARA und der externen Kontrollstudie, was zu einem erheblichen Bias bei der Schätzung des Therapieeffektes führen kann [8]. Ergänzend wird kritisch angemerkt, dass ebenso wie für alle durchgeführten Salvage-Therapien keine konkreten Informationen zur letzten qualifizierenden Salvage-Therapie vorliegen mit Ausnahme der Angabe, ob es sich um eine Chemotherapie und/oder einen TKI handelte.

Der pU führte zur Adjustierung potentieller Confounder ein Propensity Score (PS)-basiertes Analyseverfahren mit der Methode der Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) durch [2]. Dazu wurden zunächst relevante Kovariaten und Interaktionsterme selektiert, in einem logistischen Regressionsmodell hinsichtlich ihres prognostischen Potentials in Bezug auf den Erhalt der Therapie untersucht und ab einem  $p < 0,3$  in ein gemeinsames Modell zur Bestimmung des PS aufgenommen. Die Diagnose der Balance zwischen den Studienpopulationen erfolgte zum einen durch die Bewertung der PS-Überlappung zwischen den beiden Populationen mithilfe von Box-Plots und zum anderen durch die Bewertung der individuellen Balance der einzelnen Kovariaten zwischen den Studienpopulationen vor und nach der PS-Adjustierung. Als Kovariaten-Kandidaten wurden 7 Faktoren (Alter zum Zeitpunkt der Behandlung für die r/r Erkrankung, Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Geschlecht, Dauer zwischen der letzten Behandlung und Erstdiagnose, vorherige HSZT, Anzahl an Salvage-Therapien, keine vorherige Salvage-Therapie) untersucht und anschließend 2 Kovariaten (keine vorherige Salvage-Therapie und die Anzahl der Salvage-Therapien) für das finale PS-Modell ausgewählt. Zu beachten ist, dass die berücksichtigten Kovariaten-Kandidaten die Datenverfügbarkeit in den Studien ALCANTARA und 20160462 reflektieren, jedoch nicht alle möglicherweise relevanten Kovariaten (z. B. Tumorlast, Gesundheitszustand, Zytogenetik) widerspiegeln. Gemäß Angaben im CSR zum indirekten Vergleich wurde neben der Adjustierung mit dem PS im Analysemodell zur Effektschätzung auch für die Variable vorherige HSZT kontrolliert, für die sich keine ausreichende Balance nach PS-Adjustierung zeigte.

Gemäß SAP zum indirekten Vergleich wurde aufgrund der geringen Power des indirekten Vergleichs mit 100 Patientinnen und Patienten die PS-basierte Analyse zusätzlich mit einem Bayes-Ansatz durchgeführt. Dabei wurde die Power mithilfe von Informationen aus der Studie 00103311 (TOWER), welche als Prior in das Analysemodell einfließen, erhöht (Bayes-Augmentation). Voraussetzung für die Verwendung von Informationen aus vorherigen Studien als Prior ist, dass von einer Austauschbarkeit (exchangeability assumption) ausgegangen werden kann. Es sollte a priori kein Grund zu der Annahme von systematischen Unterschieden zwischen den beiden Studien bestehen. Allerdings ist fraglich, inwieweit die Ergebnisse der TOWER-Studie, in der Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten mit Ph-negativen r/r B-Vorläufer-ALL untersucht wurde, auf die Population der Studie ALCANTARA übertragbar ist (siehe auch Kapitel 4.2 - „Evidenztransfer“). Im Dossier wurden nur Ergebnisse des indirekten Vergleichs ohne Bayes-Augmentation vorgelegt.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass die oben genannten Kritikpunkte zur externen Kontrollstudie in Bezug auf die Definition der letzten qualifizierenden Salvage-Therapie als interessierende



Vergleichstherapie und die damit einhergehende Wahl des Startpunktes des Beobachtungszeitraums, die Auswahl und Beschreibung der Studienzentren, das Risiko für Selektionsbias, die fehlenden Angaben zu bestimmten (prognostischen) Patientencharakteristika und den untersuchten Therapien sowie die Limitationen, die sich aus den Veränderungen in den Therapieoptionen über die Zeit ergeben, auch bei der Propensity-Score-basierten-Analyse bestehen. Darüber hinaus wird darauf hingewiesen, dass bei der PS-basierten Analyse zwar eine Balance der Populationen hinsichtlich der berücksichtigten Faktoren erreicht, aber eine Strukturgleichheit auch nach Adjustierung nicht angenommen werden kann, da nicht für alle relevanten bekannten und unbekannt Faktoren kontrolliert werden konnte. Durch die mangelnde Berücksichtigung aller relevanten Confounder verbleibt residuales Confounding.

Anhand der Größenordnung des Effektes kann nicht ausgeschlossen werden, dass der geschätzte Effekt von Blinatumomab auf das Gesamtüberleben aus der PS-basierten Analyse (Effektschätzung ohne Bayes-Augmentation: HR 0,81 [95%-KI 0,57; 1,14], vgl. zusätzliche Analysen im EPAR [5] S. 54) durch systematische Verzerrung zustande gekommen ist.