

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: 1. November 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	10
2.3 Endpunkte.....	18
2.3.1 Mortalität.....	18
2.3.2 Morbidität.....	19
2.3.3 Sicherheit	27
2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	30
2.4 Statistische Methoden	31
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	33
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	35
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	35
3.2 Mortalität.....	44
3.3 Morbidität.....	46
3.3.1 Ereignisfreies Überleben.....	46
3.3.2 MRD-Remission	47
3.4 Lebensqualität	48
3.5 Sicherheit.....	48
3.5.1 Unerwünschte Ereignisse	51
3.5.2 Schwere unerwünschte Ereignisse.....	54
3.5.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	56
3.5.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.....	57
3.5.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	58
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	59
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Blinatumomab.....	59
4.2 Design und Methodik der Studie	59
4.3 Mortalität.....	60
4.4 Morbidität.....	61
4.5 Lebensqualität	61
4.6 Sicherheit.....	61
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	64
Referenzen	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie 20120215.....	10
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 201202151	13
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in der Studie 201202151	14
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	18
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 20120215	30
Tabelle 7:	Für die Nutzenbewertung relevante Änderungen der statistischen Analysen in der Studie 20120215	31
Tabelle 8:	Verzerrungspotential Studie 20120215.....	33
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 20120215.....	34
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019	35
Tabelle 11:	Relevante Protokollabweichungen der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: FAS).....	37
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: FAS).....	38
Tabelle 13:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation für die Studie 20120215; Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)	41
Tabelle 14:	Begleitmedikation bei mindestens 50 % in einem der Behandlungsarme in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)	42
Tabelle 15:	Ergebnisse zur alloHSZT in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: FAS).....	43
Tabelle 16:	Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Studie 20120215, Datenschnitte 17.07.2019 und 14.09.2020 (Analysepopulation: FAS)	44
Tabelle 17:	Ergebnisse zum Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: FAS; bereinigter Datensatz).....	46
Tabelle 18:	Ergebnisse zum Endpunkt „MRD-Remission“ innerhalb eines Behandlungszyklus in der Studie 20120215; Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: MRD Evaluable Set)	48
Tabelle 19:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)	49
Tabelle 20:	UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 20120215; Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)	52
Tabelle 21:	Schwere UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 20120215; Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)	55

Tabelle 22:	SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)	56
Tabelle 23:	UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)	57
Tabelle 24:	UE von besonderem Interesse in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)	58
Tabelle 25:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aus Studie 20120215.....	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie 201200215	13
Abbildung 2: Patientenfluss der Studie 201202151.....	36
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ des FAS zum Datenschnitt 17.07.2019 der Studie 20120215	45
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ des FAS zum Datenschnitt 14.09.2020 der Studie 20120215.....	45
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ des FAS zum Datenschnitt 17.07.2019 der Studie 20120215	47
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ des SAS zum Datenschnitt 17.07.2019 der Studie 20120215	50
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE“ des SAS zum Datenschnitt 17.07.2019 der Studie 20120215	50
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte“ des SAS zum Datenschnitt 17.07.2019 der Studie 20120215	50

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DMC	Data Monitoring Committee
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HC	Hochrisiko-Konsolidierungstherapie
HC3	Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3
HR	Hazard Ratio
IntReALL	International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
Ph-	Philadelphia-Chromosom-negativ
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
ZNS	Zentralnervensystem

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Blinatumomab in seiner Sitzung am 26. Oktober 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27.07.2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. November 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 drei 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 zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [2]:

Blinatumomab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-) CD19-positiven (CD19+) B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 28 µg/Tag für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg und 15 µg/m²/Tag (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten) für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 45 kg [2].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
Studien zum Wirkstoff Blinatumomab				
20120215 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
00103311 (TOWER)	Ja	Nein	Nein	Eine internationale, multizentrische, randomisierte kontrollierte offene Phase-III-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit r/r Ph- B-Vorläufer-ALL. Die erste Person wurde am 03.01.2014 in die Studie aufgenommen. Die Studie endete am 14.03.2017. Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population.
20167317 (COG-AALL1331)	Ja	Nein	Nein	Eine risikostratifizierte, randomisierte Phase-III-Studie, in der untersucht werden soll, ob die Aufnahme von Blinatumomab in die Behandlung von Personen mit B-Lymphoblasten-Leukämie (B-ALL) im Kindesalter beim ersten Rückfall das krankheitsfreie Überleben verbessert. Von Seiten des pU wurde ausschließlich das Studienprotokoll von April 2015 eingereicht. Gemäß Dossier, Modul 4, entspricht die untersuchte nicht der zulassungsrelevanten Population.
20167392	Ja	Nein	Nein	Von Seiten des pU wurden keine Studienunterlagen eingereicht. Gemäß Dossier, Modul 4, entspricht die untersuchte nicht der zulassungsrelevanten Population.
20129152	Ja	Nein	Nein	Von Seiten des pU wurden keine Studienunterlagen eingereicht. Gemäß Dossier, Modul 4, entspricht die untersuchte nicht der zulassungsrelevanten Population.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studien gemäß EPAR [7].

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; EPAR: European Public Assessment Report; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer; r/r: rezidiert oder refraktär.

Zur Nutzenbewertung für Blinatumomab herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Blinatumomab [3,4]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie 20120215 [1]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Blinatumomab basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie 20120215. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 20120215

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Die Studie 201202151 ist eine noch laufende, internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber HC bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL.</p> <p>Zunächst wurden alle Patientinnen und Patienten mit einer Induktionstherapie und 2 Zyklen HC gemäß IntReALL-Behandlungsleitlinien behandelt. Daraufhin wurden sie zum Ende der Induktionstherapie und 2 Zyklen HC stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 1 Jahr, 1–9 Jahre und > 9 Jahre) und • Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$, M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ und M2): <ul style="list-style-type: none"> ○ M1: repräsentative/s Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit < 5 % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; ○ M2: repräsentative/s Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit ≥ 5 und < 25 % Blasten <p>in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert und erhielten als Konsolidierungstherapie entweder einen Zyklus Blinatumomab oder HC3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab: Behandlungszyklus von 4 Wochen (kontinuierliche Infusion); • HC3: Behandlungszyklus von 1 Woche (Infusion + 3 Wochen behandlungsfreie Zeit). <p>Pädiatrische Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss der Konsolidierungstherapie in einem beliebigen Behandlungsarm eine zytomorphologische CR2 (M1-Knochenmark) erreichen, erhalten eine alloHSZT.</p> <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen (siehe auch Abbildung 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximal 3-wöchige Screening-Phase (Prüfung der Einschlusskriterien), • 4-wöchige Behandlungsphase mit 1 Zyklus (Therapiedauer abhängig von Länge der Therapiezyklen: 4 Wochen mit Binatumomab oder 1 Woche mit HC3), • Sicherheits-Follow-up nach der letzten Dosis innerhalb von 7 Tagen vor alloHSZT, • Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up von 12 Monaten nach alloHSZT sowie • Langzeit-Follow-up bis zu 36 Monate nach alloHSZT der/des letzten aufgenommenen Studienteilnehmenden. <p>Die Patientenaufnahme wurde nach Empfehlung des DMC frühzeitig im August 2019 beendet, nachdem die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse im Juli 2019 die Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den primären Endpunkt „Ereignisfreies Überleben (EFS)“ belegten. Das Langzeit-Follow-up wird fortgesetzt, bis die letzte aufgenommene Person für 36 Monate nach alloHSZT nachbeobachtet wurde oder gestorben ist, je nachdem, was zuerst eintritt.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter > 28 Tage und < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung. • Kinder mit Ph- Hochrisiko-B-Vorläufer ALL (nach Definition der I-BFM-SG / IntReALL-Kriterien) im ersten Rezidiv nach zweiter Konsolidierung nach Induktion gemäß IntReALL-Behandlungsleitlinien. • M1- oder M2-Knochenmarkstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung. • Verfügbarkeit des folgenden Materials aus der Rezidiv-Diagnostik für die zentrale MRD-Analyse mittels PCR: Klonspezifische Primer- und Referenz-DNA sowie Primer-Sequenzen und analysierte Sequenzen klonaler Umlagerungen (im Fall eines isolierten extramedullären Rezidivs oder im Fall von technischen und/oder logistischen Hürden bei der Gewinnung und Verarbeitung von Knochenmarkmaterial musste dieses Material nicht zur Verfügung gestellt werden. In diesen Fällen war die zentrale MRD-Analyse mittels Durchflusszytometrie zulässig).

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch relevante Erkrankung des ZNS, die eine Behandlung erforderte, wie instabile Epilepsie. Nachweis einer aktuellen ZNS-Beteiligung bei der ALL (ZNS 2, ZNS 3). Patientinnen und Patienten mit ZNS-Rezidiv zum Zeitpunkt des Rezidivs waren teilnahmeberechtigt, wenn das ZNS vor der Rekrutierung erfolgreich behandelt wurde. • Periphere neutrophile Granulozytenzahl < 500/µl vor Beginn der Behandlung. • Periphere Thrombozytenzahl < 50.000/µl vor Beginn der Behandlung. • Gleichzeitige Behandlung in einer anderen experimentellen Studie (mit einem Medizinprodukt oder Arzneimittel) oder weniger als 4 Wochen seit Behandlungsende in einer solchen Studie. Die in den IntReALL-Richtlinien vorgegebenen Verfahren waren zulässig. • Toxizität aufgrund von Chemotherapie, die sich nicht bis auf höchstens CTCAE-Grad 2 verbessert hat (außer Serumkreatinin- und Gesamtbilirubin-Werte und Anzahl an peripheren neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten). • Symptome und/oder klinische und/oder radiologische und/oder sonographische Anzeichen einer akuten oder unkontrollierten chronischen Infektion oder jeglicher/n anderen gleichzeitigen Krankheit / medizinischen Zustands, die/der durch die Behandlung verschlimmert werden könnte oder die Einhaltung des Protokolls ernsthaft erschwert hätte. • Dokumentierte Infektion mit HIV. • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline, eines der während der Studie angewendeten Produkte oder einen der Inhaltsstoffe (außer Asparaginase). • Anamnestisch bekannte oder Hinweis auf eine klinisch signifikante Gesundheitsstörung oder Erkrankung (mit Ausnahme der bereits genannten und somit ausgeschlossenen), ein Risiko für die Sicherheit der/des Patientin/Patienten darstellen oder die Studiendurchführung beeinträchtigen könnte.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Screening: N = 121 Personen Studieneinschluss und -behandlung mit Blinatumomab oder HC3: N = 108 Personen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab: N = 54 • HC3: N = 54
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Die Studie wurde an 47 Zentren in 13 Ländern durchgeführt: Belgien, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien, Vereinigtes Königreich, Australien, Israel.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patient/in: 10.11.2015 • Randomisierung erste/r Patient/in: k. A. • Randomisierung letzte/r Patient/in: k. A. • Letzte Visite letzte/r Patient/in: Studie läuft noch • Datenschnitt für den Interims-Studienbericht: 17.07.2019¹⁾ • Datenschnitt für das Gesamtüberleben: 14.09.2020²⁾

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • MRD-Remissionsrate • Kumulative Rezidivinzidenz • Inzidenz UE und Änderungen ausgewählter Laborparameter • 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR • Inzidenz von Blinatumomab-Antikörperbildung • Pharmakokinetische Parameter (wie Steady State Wirkstoffkonzentration) <p>Explorative Endpunkte CD19-Status zum Zeitpunkt des Rezidivs</p>
Subgruppenanalysen	<p>Die nachfolgenden Ausführungen basieren auf der SAP-Version 2.0 (20.03.2018). A priori wurden folgende Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (Ereignisfreies Überleben) und die sekundären Endpunkte geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombination der 6 Stratafaktoren (z. B. Alter 1–9 Jahre, M1-Knochenmark und MRD-Wert $\geq 10^{-3}$) • Jede Kategorie der Stratifizierungsfaktoren (Alter / Knochenmark-/MRD-Status)³⁾ • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (Kategorien basierend auf den Daten; Ethnien mit einem Anteil < 5 % an allen eingeschlossenen Personen wurden zusammengefasst)⁴⁾ • Region (Europa vs. andere Regionen weltweit)⁴⁾ • Vorliegen einer genetischen Anomalie (z. B. Translokation t(4;11))⁴⁾ • Leukozyten zum Zeitpunkt des Screenings (absolute Neutrophilenzahl oder Thrombozyten)⁴⁾ • Lansky oder Karnofsky Performance Status (altersabhängig)⁴⁾ • Zeit von der ersten Diagnose bis zum Rezidiv⁵⁾

¹⁾ A priori wurden für die Studie zwei Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse wurde zum Zeitpunkt von etwa 50 % und die zweite von etwa 75 % aufgetretenen Ereignissen in der Erhebung des primären Endpunkts „Ereignisfreies Überleben“ durchgeführt. Da der Endpunkt nach der ersten Interimsanalyse erreicht wurde, wurde die zweite Interimsanalyse nicht mehr durchgeführt.

²⁾ Gemäß den Angaben des pU im Dossier, Modul 4, erfolgte zusätzlich zu den prädefinierten Analysen in Absprache mit der EMA ein zusätzlicher Datenschnitt zur Beurteilung des sekundären Endpunkts „Gesamtüberleben“. Dieser erfolgte am 14.09.2020 und wird zusätzlich zu den Daten aus der Primäranalyse am 17.07.2019 dargestellt [3].

³⁾ Gemäß SAP-Amendment 5.0 (27.12.2018): Zusätzlich ist eine Subgruppenanalyse für die Altersgruppen enthalten, die auf den pädiatrischen Bevölkerungsgruppen der EMA/FDA basieren, wie: 28 Tage bis 23 Monate, 2–11 Jahre und 12–18 Jahre.

⁴⁾ Gemäß SAP-Amendment 5.0 (27.12.2018): Aufgrund der geringen Anzahl von Probanden in den Subgruppenkategorien, die sich aus der vorzeitigen Beendigung der Rekrutierung ergeben, wird diese Subgruppenanalyse für die Endpunkte „Ereignisfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ nicht durchgeführt.

⁵⁾ Gemäß SAP-Amendment 5.0 (27.12.2018): Die Zeit von der Diagnose bis zum Rezidiv wird in die Kategorien < 18 Monate, ≥ 18 und ≤ 30 Monate sowie > 30 Monate eingeteilt.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CR2: Zweite komplette Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMC: Data Monitoring Committee; EMA: European Medicines Agency; FDA: U. S. Food and Drug Administration; HC(3): Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie (3); I-BFM-SG: International Berlin/Frankfurt/Münster Study Group; IntReALL: International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL; k. A.: keine Angabe; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem.

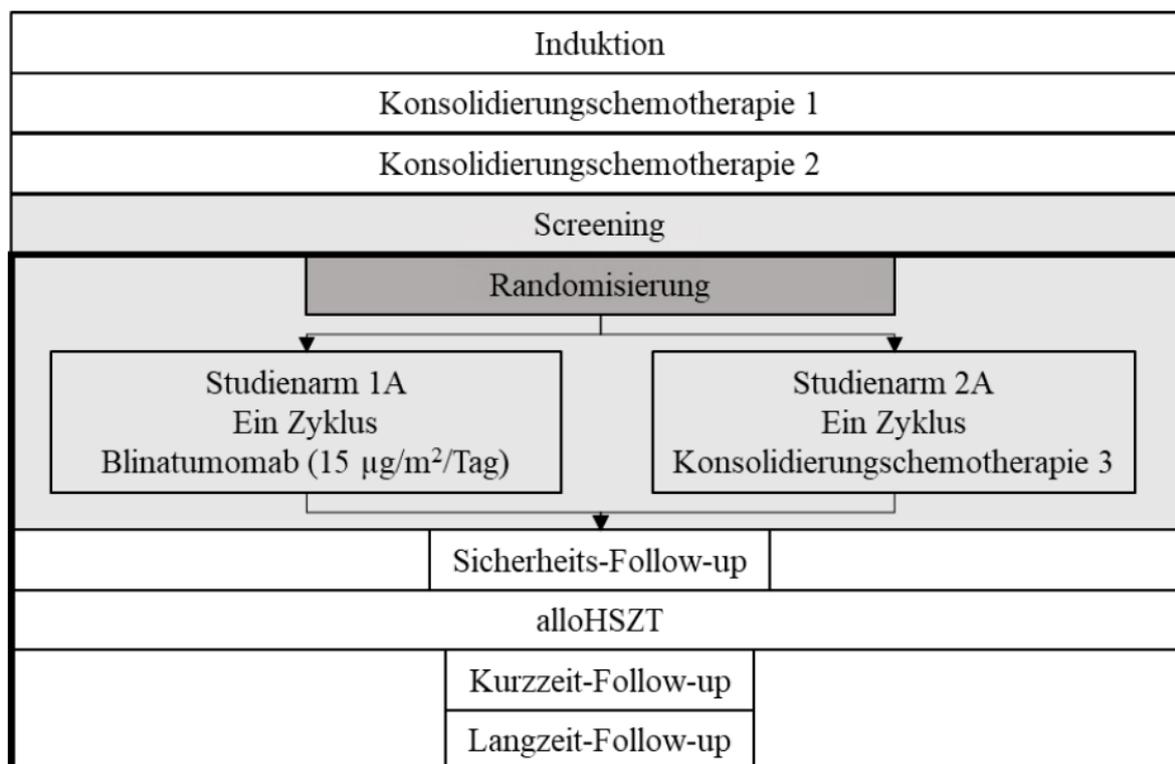


Abbildung 1: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie 201200215 [3]

Protokolländerungen

Insgesamt gibt es 6 Amendment-Versionen des Studienprotokolls (Originalversion vom 27.01.2015) der Studie 201202151. Die erste Person wurde am 10.11.2015 und damit nach Erstellen der Amendments 1 (15.04.2015) und 2 (29.09.2015) in die Studie eingeschlossen. Nachfolgend sind die für die Nutzenbewertung relevantesten Änderungen in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 201202151

Protokollversion	Wesentliche Änderung
Amendment 2 29.09.2015 Einschluss ¹⁾ : N = 11	<ul style="list-style-type: none"> • Kumulative Rezidivinzidenz wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt.
Amendment 3 19.4.2016 Einschluss ¹⁾ : N = 44	<ul style="list-style-type: none"> • Verfügbarkeit von historischen Proben für die zentrale MRD-Analyse als Einschlusskriterium hinzugefügt. • Ergänzung der maximalen Dosis von 28 µg/Tag für Blinatumomab. • Präzisierung der Kriterien für Dosismodifikationen und Behandlungsabbruch.
Amendment 4 11.07.2017 Einschluss ¹⁾ : N = 13	<ul style="list-style-type: none"> • Korrektur, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, die eine CR2 (M1-Knochenmark) nach Konsolidierung erreichten, transplantiert werden mussten. • Ausschlusskriterium bzgl. der Bilirubin-Analyse und tolerierbarer Toxizität aufgrund von Chemotherapie geändert. • Klärung, dass die Begleitmedikation bis zu 90 Tage nach alloHSZT erfasst werden muss.

Protokollversion	Wesentliche Änderung
Amendment 5 05.12.2017 <i>Einschluss¹⁾: N = 44</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Studiendesigns: Die Möglichkeit der Anpassung der Studie wurde aus dem Studiendesign, in Übereinstimmung mit der vorherigen Genehmigung des Antrags auf Änderung des PIP von Blinatumomab, entfernt. • Einschlusskriterium geändert: Erweiterung der Patientengruppe, die von der Bereitstellung des für die zentrale MRD-Analyse angeforderten Materials freigestellt war. Ergänzung der Möglichkeit der Durchflusszytometrie in gewissen Fällen. • Die Dauer des Langzeit-Follow-up wurde von „36 Monate nach alloHSZT“ auf „36 Monate nach alloHSZT des letzten aufgenommenen Patienten“ geändert.
Amendment 6 01.11.2019 <i>Einschluss¹⁾: N = 0</i>	<ul style="list-style-type: none"> • CD19-Status zum Zeitpunkt des Rezidivs wurde als explorativer Endpunkt hinzugefügt. • Klärung der Definition und Handhabung der UE.

¹⁾ Anzahl an Personen, die zwischen diesem und dem nächsten Amendment-Datum eingeschlossen wurde.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CR2: Zweite komplette Remission; MRD: Minimale Resterkrankung; PIP: Paediatric Investigation Plan; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Charakterisierung der Intervention

Im Blinatumomab-Arm hatte ein Zyklus eine Dauer von 4 Wochen. In Woche 1 bis 4 wurde Blinatumomab über eine intravenöse Dauerinfusion mit konstanter täglicher Flussrate appliziert. An den ersten 7 bzw. 3 Tagen (die ersten 20 aufgenommenen Personen vs. später aufgenommene Personen) des Behandlungszyklus und bei Dosisanpassung wurde Blinatumomab stationär angewendet. Nachfolgend konnte die Behandlung in der Regel ambulant fortgesetzt werden (siehe Tabelle 4).

Im Kontrollarm hatte ein Zyklus eine Dauer von 1 Woche gefolgt von 3 behandlungsfreien Wochen. Die Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3 (HC3) wurde gemäß dem Protokoll der International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL (IntReALL) angewendet (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie 201202151

Intervention (Blinatumomab) ¹⁾		Kontrolle (HC3)																																																																												
<u>Wirkstoff:</u> Blinatumomab <u>Applikationsform:</u> kontinuierliche i. v. Infusion ²⁾ <u>Dosisschema:</u> 15 µg/m ² /Tag ³⁾ (maximale tägliche Dosis: 28 µg/Tag)		<u>Wirkstoff:</u> HC3 <u>Applikationsform:</u> Infusion <u>Dosisschema:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason: 10 mg/m²/Tag i. v. von Tag 1 bis Tag 6⁵⁾ • Methotrexat: 1 g/m² i. v. über 36 Stunden, beginnend an Tag 1 • Vincristin: 1,5 mg/m²/Tag i. v. an Tag 1 und Tag 6 • Ifosfamid: 800 mg/m² i. v. alle 12 Stunden an Tag 2 und Tag 4 (5 Dosen insgesamt) • Daunorubicin: 30 mg/m² i. v. an Tag 5 • PEG⁶⁾- oder Erwinia-Asparaginase: 1.000 U/m² i. v. oder i. m. an Tag 6 																																																																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Agent</th> <th>Dosage</th> <th>Application</th> <th>Week 1</th> <th>Week 2</th> <th>Week 3</th> <th>Week 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Blinatumomab</td> <td>15 µg/m²/id</td> <td>CVI</td> <td colspan="4" style="background-color: #cccccc;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Day</td> <td>1 2 3 4 5 6 7</td> </tr> </tbody> </table>	Agent	Dosage	Application	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Blinatumomab	15 µg/m ² /id	CVI							Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Agent</th> <th>Dosage</th> <th>Application</th> <th>Week 1</th> <th>Week 2</th> <th>Week 3</th> <th>Week 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dexamethason^a</td> <td>10 mg/m²/id</td> <td>IV</td> <td colspan="4" style="background-color: #cccccc;"></td> </tr> <tr> <td>Vincristine</td> <td>1,5 mg/m²/id</td> <td>IV</td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Daunorubicin</td> <td>30 mg/m²</td> <td>IV 24h</td> <td></td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Methotrexat</td> <td>1g/m²</td> <td>IV 36 h</td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ifosfamide</td> <td>800 mg/m²</td> <td>IV 1 h</td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PEG-Asparaginase^b</td> <td>1000 U/m²</td> <td>IV 2 h / IM</td> <td></td> <td></td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Day</td> <td>1 2 3 4 5 6 7</td> </tr> </tbody> </table>	Agent	Dosage	Application	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Dexamethason ^a	10 mg/m ² /id	IV					Vincristine	1,5 mg/m ² /id	IV					Daunorubicin	30 mg/m ²	IV 24h					Methotrexat	1g/m ²	IV 36 h					Ifosfamide	800 mg/m ²	IV 1 h					PEG-Asparaginase ^b	1000 U/m ²	IV 2 h / IM							Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7
Agent	Dosage	Application	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4																																																																								
Blinatumomab	15 µg/m ² /id	CVI																																																																												
		Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7																																																																								
Agent	Dosage	Application	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4																																																																								
Dexamethason ^a	10 mg/m ² /id	IV																																																																												
Vincristine	1,5 mg/m ² /id	IV																																																																												
Daunorubicin	30 mg/m ²	IV 24h																																																																												
Methotrexat	1g/m ²	IV 36 h																																																																												
Ifosfamide	800 mg/m ²	IV 1 h																																																																												
PEG-Asparaginase ^b	1000 U/m ²	IV 2 h / IM																																																																												
		Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7																																																																								
<u>Dosisbeginn:</u> Tag 1 des ersten Zyklus (Zyklusdauer 28 Tage bzw. 4 Wochen) <u>Prämedikation (1):</u> Dexamethason 5 mg/m ² oral oder i. v. an Tag 1 direkt vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab. <u>Prämedikation (2):</u> Intrathekale ZNS-Prophylaxe mit an das Alter angepassten Dosen von MTX, Cytarabin und Prednisolon (oder Hydrocortison) innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab.																																																																														

Intervention (Blinatumomab)¹⁾	Kontrolle (HC3)
	<p><u>Dosisbeginn:</u> Tag 1 des ersten Zyklus (Zyklusdauer 28 Tage bzw. 4 Wochen mit Behandlungszyklus von 1 Woche und anschließender behandlungsfreier Zeit von 3 Wochen).</p> <p><u>Prämedikation (1):</u> Intrathekale ZNS-Prophylaxe: Bis zu 7 Tage vor Beginn oder an Tag 2 und Tag 29 der Behandlung mit HC3.</p>
<p>Behandlungsunterbrechung aufgrund von UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch relevante neurologische Ereignisse⁴⁾ CTCAE-Grad ≥ 2 im Zusammenhang mit Blinatumomab. • Zytokin-Freisetzungssyndrom CTCAE-Grad ≥ 2 im Zusammenhang mit Blinatumomab. • Jegliches klinisch relevantes UE CTCAE-Grad ≥ 3 im Zusammenhang mit Blinatumomab. <p>Wenn ein UE innerhalb einer Woche nach Behandlungsabbruch auf einen CTCAE-Grad ≤ 1 zurückging, konnte die Infusion mit einer verringerten Dosierung (5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$) wiederaufgenommen werden, um die 28-tägige Infusion abzuschließen. Die reduzierte Dosierung sollte mindestens für 7 Tage angewendet werden, bevor eine erneute Erhöhung der Dosierung vorgenommen wurde. Die maximale Dosierung musste nicht höher als 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ sein.</p>	<p>Behandlungsunterbrechung/ Dosismodifikationen aufgrund von UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnten Dosismodifikationen erforderlich werden. • Allgemein konnten eine oder mehrere der zytotoxischen Arzneimittel auf 2/3 der laut Protokoll geplanten Dosis reduziert werden. Im Falle einer schweren MTX-induzierten Toxizität wie Mukositis, Lebertoxizität, Niereninsuffizienz und Ausscheidungsversagen, sollte MTX hochdosiert über einen kürzeren Zeitraum von 24 h, mit einer geringeren Dosis von 500 mg/m^2 und/oder früherem und ggf. höher dosiertem Leucovorin-Rescue gegeben werden. • Bei Korticosteroid-assoziiertem Diabetes sollte die Dexamethason-Dosis reduziert und eine glukosefreie Infusion verwendet werden. • Im Falle von Asparaginase-assoziierten Komplikationen wie Thrombose, allergischen Reaktionen oder Pankreatitis konnte die Gabe von Asparaginase verschoben oder abgebrochen werden.
<p>Behandlungsunterbrechung aufgrund neurologischer Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei klinisch relevanten neurologischen Ereignissen⁴⁾ sollte Dexamethason in einer täglichen Gesamtdosis von mindestens 0,2–0,4 $\text{mg}/\text{kg}/\text{Tag}$, vorzugsweise als Infusion (max. 24 mg/Tag), aufgeteilt in 3 Dosen/Tag für bis zu 3 Tage, verabreicht werden. Die Dosis wird dann schrittweise um mindestens 25 % pro Tag über einen Zeitraum von bis zu 4 Tagen reduziert. • Die meisten neurologischen Ereignisse beginnen mit einer Prodromalphase des kinetischen Tremors. Ein täglicher Schreibtest oder ein Finger-Nasen-Test wird empfohlen. Im Falle eines pathologischen Befunds wird der Beginn der Gabe von Dexamethason empfohlen. • Wenn ein neurologisches Ereignis innerhalb von 1 Woche nach Absetzen der Infusion auf einen Grad ≤ 1 abgeklungen ist, kann der Behandlungszyklus mit der reduzierten Dosis von 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ wiederaufgenommen werden. Die Dosis darf nicht mehr erhöht werden. Die Unterbrechung der Behandlung sollte mindestens 1 Woche dauern. 	-

Intervention (Blinatumomab)¹⁾	Kontrolle (HC3)
<ul style="list-style-type: none"> • Wenn das neurologische Ereignis ein Krampfanfall war, wird eine angemessene prophylaktische antikonvulsive Behandlung mit einer therapeutischen Dosis von z. B. Phenytoin oder Levetiracetam vor Wiederaufnahme eines Zyklus für die verbleibende Behandlungsdauer eingeleitet. Nach neurologischen Ereignissen sollten diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss möglicher infektiöser Ursachen durchgeführt werden. 	
<p>Behandlungsabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv • Auftreten von UE, die eine Dosisunterbrechung der Dosis 5 µg/m²/Tag erfordern. • Klinisch relevante Toxizitäten, die nach Ansicht des Prüfpersonals ein unannehmbares Sicherheitsrisiko für den Probanden darstellen. • Klinisch relevante neurologische Ereignisse im Zusammenhang mit Blinatumomab⁴⁾, <ul style="list-style-type: none"> ○ die mehr als 1 Woche brauchen, um sich zu einem Grad ≤ 1 zu entwickeln; ○ die Grad 3 oder 4 sind; ○ die nach Wiederaufnahme der Behandlung auftreten. • UE (siehe Behandlungsunterbrechung von Blinatumomab aufgrund von UE), das nicht innerhalb von 1 Woche auf CTCAE-Grad ≤ 1 abgeklungen ist, oder das mehr als 2 Unterbrechungen pro Zyklus nach sich zieht. • Medizinischer Zustand, der nach Ansicht des Prüfpersonals nicht auf einen Nutzen von Blinatumomab für den Probanden hindeutet. • Rücknahme der Einverständniserklärung. 	<p>Behandlungsabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv • Der Proband erfüllt die Kriterien für den Abbruch der SOC-Chemotherapie auf Grundlage der Meinung des Prüfpersonals / lokalen Behandlungsstandards. • Auftreten eines UE, das einen Abbruch der Behandlung aufgrund der im Prüfplan festgelegten Sicherheitskriterien erforderlich ist oder nach Meinung des Prüfpersonals und/oder des Probanden wünschenswert macht. • Entscheidung des Prüfpersonals, dass eine Änderung der Therapie (einschließlich einer sofortigen alloHSZT) im besten Interesse des Probanden ist. • Entscheidung des Prüfpersonals, dass ein Proband nicht mehr von der Behandlung profitiert (z. B. Nichtansprechen oder Fortschreiten der Erkrankung). • Begleitende medizinische Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfpersonals oder des Probanden eine weitere Behandlung ausschließt. • Rücknahme der Zustimmung zur Studienbehandlung.
<p>Erlaubte Begleitmedikation während der Behandlungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probanden mit klinisch relevanten neurologischen Ereignissen sollten Dexamethason erhalten. Probanden mit Krampfanfall erhielten eine angemessene prophylaktische antikonvulsive Behandlung mit einer therapeutischen Dosis an Phenytoin oder Levetiracetam vor der Fortsetzung des Blinatumomab-Zyklus und während des verbleibenden Behandlungszeitraums des Zyklus. • Probanden mit Fieber, das durch die Behandlung mit Blinatumomab ausgelöst wurde, erhielten Paracetamol, Metamizol, Dexamethason oder Pethidin. • Bei einem Abfall des Immunglobulin-Gehalts konnte nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals i. v. Immunglobulin angewendet werden. • Probanden mit transienter Neutropenie konnten nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals G-CSF erhalten. 	<p>Erlaubte Begleitmedikation während der Behandlungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektionsprophylaxe, inklusive Pneumocystis carinii-Prophylaxe, fungizide Prophylaxe und generelle systemische antimykotische Prophylaxe wurden von Beginn der Behandlung bis zur alloHSZT empfohlen. • Antiemetische Behandlung mit Ondansetron und Aprepitant oder Dimenhydrinat. • Im Fall von schweren Ulzera im Gastro-intestinaltrakt konnten Analgetika, inklusive Opiate, gegeben werden. • Probanden mit febriler Neutropenie sollten einer fungiziden und systemischen antibiotischen Therapie unterzogen werden. • Für Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen sollten nur leukozytendepletierte, bestrahlte (30 Gy) und gefilterte Konzentrate verwendet werden.

Intervention (Blinatumomab) ¹⁾	Kontrolle (HC3)
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Behandlungsphase Die Patientinnen und Patienten durften während der Studiendauer, mit Ausnahme der hier untersuchten Therapien, keine weitere Anti-Tumor-Therapie (z. B. Strahlentherapie), keine andere immunsuppressive Therapie (mit Ausnahme einer vorübergehenden Einnahme von Kortikosteroiden) und keine Tyrosinkinaseinhibitoren erhalten. Zusätzlich waren andere experimentelle Wirkstoffe nicht erlaubt.</p>	

- ¹⁾ Die ersten 20 eingeschlossenen Personen wurden während der ersten 7 Tage der Blinatumomab-Behandlung stationär behandelt. Nach der Überprüfung durch das DMC sollten die später eingeschlossenen Personen in den ersten 3 Tagen stationär behandelt werden. Die restliche Behandlung konnte dann ambulant fortgesetzt werden. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts hängt vom Urteil des ärztlichen Prüfpersonals sowie von der Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab ab.
- ²⁾ Die Verabreichung der Dosis sollte nach Möglichkeit nicht unterbrochen werden. Jede Dosisunterbrechung, die länger als 1 Stunde dauerte, sollte dokumentiert werden. Wenn die Unterbrechung länger als 4 Stunden dauerte, sollte die Wiederaufnahme der Infusion im Krankenhaus unter der Aufsicht des ärztlichen Prüfpersonals (ambulant oder stationär) erfolgen. Die Infusionsdauer vor und nach der Unterbrechung sollte, wenn möglich, zusammen 28 Tage pro Behandlungszyklus betragen.
- ³⁾ Die tägliche Dosis durfte um maximal 10 % vom empfohlenen Dosierungsschema abweichen, um mögliche Ungenauigkeiten der Dosierungspumpe auszugleichen. Eine Dosis mit einer Abweichung von mehr als 10 % gilt als Überdosierung und wird als SUE dokumentiert. Im Falle einer Überdosierung von mehr als 10 % sollte die Infusion sofort gestoppt und routinemäßige unterstützende und symptomatische Behandlung gemäß der medizinischen Standardverfahren durchgeführt werden. Sobald die Probandin / der Proband stabilisiert ist und keine klinisch relevante, auf Blinatumomab zurückzuführende Sicherheitsmängel aufweist, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Blinatumomab mit der korrekten Dosis nach Rücksprache mit der medizinischen Betreuungsperson in Betracht gezogen werden.
- ⁴⁾ Hirnnervenerkrankungen (außer Neoplasmen), Demyelinisierungsstörungen, Enzephalopathien, Störungen der geistigen Leistungsfähigkeit, Bewegungsstörungen (einschließlich Parkinson), Neurologische Störungen, Krampfanfälle (einschließlich Subtypen), kognitive Störungen und Störungen der Aufmerksamkeit, Kommunikationsstörungen, Delirien (einschließlich Verwirrtheit), Demenz und amnestische Zustände, Störungen des Denkens und der Wahrnehmung, psychiatrische Störungen, Schizophrenie und andere psychotische Störungen.
- ⁵⁾ Die tägliche Dexamethason-Dosis von 10 mg/m²/Tag wird in 2 Dosen von je 5 mg/m² verabreicht.
- ⁶⁾ Im Falle einer allergischen Reaktion erfolgt der Wechsel zu Erwinia-Asparaginase, 20.000 Einheiten/m² alle 48 Stunden für insgesamt 6 Dosen.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMC: Data Monitoring Committee; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungsschemotherapie 3; i. m.: intramuskulär; MTX: Methotrexat; PEG: Polyethylenglykol; SOC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem.

2.3 Endpunkte

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

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Ereignisfreies Überleben ²⁾	Morbidität	Ja	Ergänzend
MRD-Remission		Ja	Ergänzend
Kumulative Rezidivinzidenz		Ja	Nein
Rate an alloHSZT in CR ³⁾		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Für das Gesamtüberleben liegen in Absprache mit der EMA zusätzlich zum primären Datenschnitt vom 17.07.2019 Ergebnisse aus einem zweiten Datenschnitt vom 14.09.2020 vor.

²⁾ Primärer Endpunkt der Studie 201202151. Wird gemäß den Angaben des pU im Nutzendossier als supportiver Endpunkt zum Gesamtüberleben herangezogen und der Endpunktkategorie „Mortalität“ zugeordnet [3]. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Der Endpunkt wird im Rahmen der Nutzenbewertung der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet.

³⁾ Als unterstützende Endpunkte wurden von Seiten des pU zusätzlich „Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR“ und „100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR“ ausgewertet. Auch diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.2).

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission; EMA: European Medicines Agency; MRD: Minimale Resterkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Wenn dieser Zeitpunkt nach dem Stichtag der Analyse war, wurden die Patientinnen und Patienten zum Stichtag der Analyse zensiert. Allerdings ist laut Studienunterlagen eine längere Erhebung des Überlebensstatus (d. h. über die Konsolidierungsphase hinaus) nur für diejenigen Patientinnen und Patienten vorgesehen, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) erhielten (zeitlich nächster definierter Erhebungszeitpunkt nach Konsolidierungstherapie: innerhalb von 7 Tagen vor alloHSZT). Inwieweit der Überlebensstatus für diejenigen Patientinnen und Patienten, die keine alloHSZT erhielten (6 im Blinatumomab-Arm, 8 im HC3-Arm), über diesen Zeitraum hinaus, ggf. anhand der

Sicherheitsdaten, erhoben bzw. für die Bewertung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ herangezogen wurde, ist nicht beschrieben und bleibt daher unklar.

Für das Gesamtüberleben liegen gemäß Angaben des pU im Nutzendossier, Modul 4, in Absprache mit der European Medicines Agency (EMA) zusätzlich zum primären Datenschnitt vom 17.07.2019 Ergebnisse aus einem zweiten Datenschnitt vom 14.09.2020 vor. Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse auf Basis des Full Analysis Set (FAS). Für die Analyse des Gesamtüberlebens ist der Tag der Randomisierung als Baseline definiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist, bis auf die unklare/fehlende Erhebung für Patientinnen und Patienten ohne Erhalt einer alloHSZT, nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Der Endpunkt kann mit dieser Operationalisierung und Auswertung nicht als ausreichend valide bewertet werden (siehe oben; unklare Erhebung, wenn keine alloHSZT erfolgte).

2.3.2 Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Der Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung und Validität sowie daraus resultierend fraglicher Patientenrelevanz ergänzend berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Dem Endpunkt liegen folgende Definitionen des Knochenmarkstatus zugrunde:

- M0: Repräsentative/s Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit < 5 % Blasten, sehr geringer Zellularität und keiner regenerierenden Hämatopoese.
- M1: Repräsentative/s Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit < 5 % Blasten, ausreichender Zellularität und regenerierender Hämatopoese.
- M2: Repräsentative/s Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit ≥ 5 % und < 25 % Blasten.
- M3: Repräsentative/s Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit > 25 % Blasten.

Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt

- eines Rezidivs oder dem Vorliegen eines Knochenmarkstatus vom Typ M2 nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) oder
- Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung oder
- Sekundärtumor oder
- Tod jeglicher Ursache,

je nachdem, was zuerst eintrat.

Ein Rezidiv wurde durch das Auftreten von mindestens einem der folgenden Kriterien definiert:

- Isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung).
- Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens eine extramedulläre Manifestation der ALL).
- Extramedulläres Rezidiv (Zentralnervensystem (ZNS)¹, Hoden oder eine andere Körperstelle).

CR war definiert als

- M0- oder M1-Knochenmarkstatus und
- Abwesenheit von Blasten im peripheren Blut und
- kein Vorliegen einer extramedullären Leukämie.

Der CR-Status wurde durch Entnahme von Knochenmark und durch Überprüfung des peripheren Blutbilds erhoben.

Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Behandlungszyklus keine CR erreichen oder aufrechterhalten konnten, wurden als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag zugeordnet. Überlebende und rezidivfreie Patientinnen und Patienten wurden am Tag ihrer letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert. Wenn dieser Zeitpunkt nach dem Stichtag der Analyse war, wurden die Patientinnen und Patienten zum Stichtag der Analyse zensiert. Für das EFS liegen Ergebnisse für den primären Datenschnitt vom 17.07.2019 vor. Die Auswertung erfolgt auf Basis des FAS. Für die EFS-Analyse wird der Tag der Randomisierung als Baseline definiert.

Erhebungszeitpunkte

- Knochenmarkbiopsien erfolgten in der Screening-Phase und nach Therapiebeginn an Tag 15 (ausschließlich im Blinatumomab-Arm) und an Tag 29 und im anschließenden Kurzzeit-Follow-up 45 Tage, 90 Tage, 6 Monate, 9 Monate, 12 Monate nach alloHSZT.
- Blutproben erfolgten in der Screening-Phase und nach Therapiebeginn an Tag 1, Tag 15 und an Tag 29 und im anschließenden Kurzzeit-Follow-up 45 Tage, 90 Tage, 6 Monate, 9 Monate, 12 Monate nach alloHSZT.
- Lumbalpunktionen zur Feststellung eines ZNS-Rezidivs erfolgten in der Screening-Phase und wurden am Ende des Behandlungszyklus (Tag 29) durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur bedingt nachvollziehbar. So bestehen zum einen Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung und der Patientenrelevanz der 4 Einzelkomponenten für das EFS – hier im speziellen für eine CR (siehe Patientenrelevanz) und die Sekundärtumoren. Die Einzelkomponente „Sekundärtumor“ ist in den Studienunterlagen nicht näher spezifiziert. Diese wird für sich selbst genommen nicht als geeignet erachtet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit hinreichender Sicherheit abzubilden. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, welche Ereignisse hierunter erfasst werden. Sekundärtumoren bilden nicht unmittelbar das Scheitern einer Heilung im vorliegenden Anwendungsgebiet ab. Zudem ist davon auszugehen, dass Sekundärtumore vorwiegend erst im späteren Verlauf der Erkrankung bzw. erst mit gewisser Verzögerung im

¹ Bei Auftritt klinischer Anzeichen eines ZNS-Befalls wurde ein ZNS-Rezidiv anhand diagnostischer Methoden (kraniale CT, MRT) und ggf. anschließender Biopsie festgestellt. Im Falle einer uni- oder bilateralen schmerzlosen Hodenvergrößerung wurde die Infiltration leukämischer Blasten anhand einer Biopsie bestätigt. Der Befall anderer Körperstellen wurde anhand von bildgebenden Verfahren und ggfs. anschließender Biopsie festgestellt.

Leben der Betroffenen auftreten. Die Studiendauer für die vorliegende Studie beträgt 36 Monate nach alloHSZT der letzten aufgenommenen Person. Somit scheint der Beobachtungszeitraum zu kurz, was sich auch in der vorliegenden Studie widerspiegeln könnte, da keine Sekundärtumore bei den Patientinnen und Patienten erfasst wurden (siehe Tabelle 17). Hinsichtlich der Komponenten „CR“ und „Rezidive“ wurden für deren Bestimmung 3 bzw. 4 Kriterien festgelegt. Hierzu bestehen Unklarheiten und es kann somit abschließend nicht beurteilt werden, ob es sich um standardisierte Kriterien handelt (z. B. extramedulläre Manifestationen, Vorgaben für Studienzentren) und durch wen die Beurteilung eines Rezidivs und einer CR erfolgte. In den Studienunterlagen werden hierzu keine Angaben gemacht bzw. Referenzen angegeben. Zudem wurde nicht beschrieben, welche Verfahren zur extramedullären Manifestation der Hoden oder anderer Körperstellen herangezogen wurde. Darüber hinaus wurde die Lumbalpunktion zur Feststellung eines ZNS-Rezidivs in der Screening-Phase und am Ende des Behandlungszyklus (Tag 29) durchgeführt, jedoch erfolgte keine Erfassung im Rahmen des Follow-up. Ebenso wie beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist laut Studienunterlagen eine längere Erhebung des Krankheitsstatus (d. h. über die Konsolidierungsphase hinaus) nur für Patientinnen und Patienten mit anschließender alloHSZT vorgesehen. Inwieweit für diejenigen Patientinnen und Patienten, die keine alloHSZT erhielten (6 im Blinatumomab-Arm, 8 im HC3-Arm), dadurch frühzeitig ein den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ definierendes Ereignis eingetreten ist und diese Personen somit noch erfasst sind, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Gemäß den Angaben des pU im Nutzendossier, Modul 4, wurde „Ereignisfreies Überleben“ als supportiver Endpunkt zum „Gesamtüberleben“ der Endpunktkategorie „Mortalität“ zugeordnet. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Der Endpunkt wird im Rahmen der Nutzenbewertung der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet.

Patientenrelevanz

Der pU führt den Endpunkt als Scheitern einer potentiell kurativen Therapieoption an. Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz ist das Scheitern der potentiellen Heilung grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunkts davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Beim EFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird über den geplanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Einzelkomponenten „Todesfälle“ (siehe Kapitel 2.3.1) und „Rezidive“ werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant bewertet. Die Komponente „Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung“ ist prinzipiell zwar in der Lage, alle Ereignisse zu erfassen, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren; diese werden als potentielle Therapieversager subsumiert. Allerdings gilt dies nur bis zum Zeitpunkt des Behandlungsende, was in dieser Studie bzw. dem vorliegenden Anwendungsgebiet nur einem Zyklus von 4 Wochen entspricht. So ist zum einen fraglich, wie viele Personen ohne CR zum Ende der 4-wöchigen Behandlungsphase nicht auch im späteren Behandlungsverlauf noch eine CR erreicht haben können, insbesondere wenn sie nach Beendigung der Studienmedikation eine konsolidierende Folgetherapie erhalten haben. Dieser Aspekt scheint in der Operationalisierung nicht adressiert zu sein, sodass abschließend nicht beurteilt werden kann, ob die CR für den kurzen Behandlungszyklus wirklich aussagekräftig ist und das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ausreichend abbildet. Zudem ist anhand der 3 Kriterien der CR allein anhand von Laborparametern und/oder durch histologische/hämatologische Parameter ohne Berücksichtigung einer möglichen Symptomatik eine Patientenrelevanz nicht unmittelbar gegeben. Aufgrund dieser Einschränkungen

und der genannten Limitationen der Operationalisierung wird – trotz der langen Nachbeobachtungsdauer und der kurativen Therapiesituation im vorliegenden Anwendungsgebiet – das Scheitern einer potentiell kurativen Therapieoption durch den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ nicht ausreichend plausibel abgebildet, sodass die Patientenrelevanz des Endpunkts als fraglich bewertet wird.

Validität

Die Analyse des Endpunkts „Ereignisfreies Überleben“, der das Scheitern eines potentiell kurativen Therapieansatzes abbilden soll, erfolgte über Ereigniszeitanalysen. Die operationalisierten Ereignisse des EFS – Vorliegen eines Rezidivs oder eines Knochenmarkstatus vom Typ M2 ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR; Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung; Sekundärtumor; Tod jeglicher Ursache – erscheinen grundsätzlich geeignet dieses abzubilden (siehe auch Patientenrelevanz). Dennoch bestehen Limitationen und Unklarheiten, darüber durch wen die Beurteilung des Krankheitsstatus/Rezidivs erfolgte, bezüglich der Standardisierung der Kriterien zur Beurteilung von CR und Rezidiven sowie hinsichtlich der EFS-Komponente „Sekundärtumor“. Angaben hierzu liegen in den Studienunterlagen nicht vor. Entsprechend der Operationalisierung der Einzelkomponenten „CR“ und „Rezidive“ wurden nur Patientinnen und Patienten mit einer CR bzw. mit einer CR nach Abschluss der 4-wöchigen Behandlungsphase berücksichtigt. Durch den hierdurch entstehenden Randomisierungsbruch sind die Ergebnisse per se potentiell hochverzerrt.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund von Einschränkungen in der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität nur ergänzend dargestellt.

MRD-Remission

Der Endpunkt „MRD-Remission“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz ergänzend berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Remissionsrate der minimalen Resterkrankung (MRD) innerhalb eines Behandlungszyklus wurde bestimmt durch die Reduktion der Leukämiezellen auf unter $< 10^{-4}$ (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen) zum Ende der Behandlung. Die Nachweisgrenze $< 10^{-4}$ wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilungen wurden so betrachtet, als hätten sie keine MRD-Remission erreicht. Die MRD-Remissionsrate wurde, soweit möglich vorrangig, mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder mittels Durchflusszytometrie in einem Zentrallabor bestimmt. Die Auswertung des Endpunkts wurde von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft.

Für die MRD-Remission liegen Ergebnisse für den primären Datenschnitt vom 17.07.2019 vor. Die Auswertung erfolgt auf Basis des MRD Evaluable Set. Für die Analyse der MRD-Remission war Tag 1 des ersten Zyklus der im Protokoll festgelegten Therapie (Blinatumomab oder Standard-of-Care (SOC)-Chemotherapie) als Baseline definiert. Wenn kein Wert für Tag 1 verfügbar ist, kann der letzte Wert vor dem Tag des Beginns der im Prüfplan vorgeschriebenen Therapie verwendet werden. Bei Personen, die zum MRD Evaluable Set gehören und bei denen die Krankheitsbeurteilungen nach Baseline fehlen, wird davon ausgegangen, dass sie kein Ansprechen erreicht haben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. In den Studienunterlagen liegen unterschiedliche Angaben zur gleichzeitigen bzw. bevorzugten Verwendung der Methoden PCR und Durchflusszytometrie vor. So wird einerseits die Verwendung beider Methoden zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten mit einer „und“- bzw. „oder“-Verknüpfung angegeben. Gemäß den Angaben im Nutzendossier, Modul 4, wurde die Beurteilung der MRD mittels PCR und Durchflusszytometrie parallel durchgeführt, es sei denn, das Material war begrenzt; in diesem Fall wurde die PCR als sensitivste und robusteste, untersucherunabhängige Methode verwendet. Gemäß Amendment 5 jedoch vorrangig mittels PCR und ergänzend mittels Durchflusszytometrie in gewissen Fällen. Welche Methode zur Bestimmung der MRD-Remission bevorzugt verwendet wurde und ob und in welchen Fällen auf eine PCR oder Durchflusszytometrie zur Beurteilung der MRD zurückgegriffen wurde, lässt sich abschließend nicht klären. Des Weiteren ist unklar, wie der Bestimmungszeitraum des Endpunkts „innerhalb eines Behandlungszyklus“ operationalisiert ist. Erfolgte die Erhebung am Ende der Verabreichung der aktiven Therapie, d. h. nach 4 Wochen unter Blinatumomab und nach 1-wöchiger HC3-Behandlung oder jeweils am Ende des ersten einmaligen, in beiden Gruppen 4 Wochen langen Behandlungszyklus.

Patientenrelevanz

Der pU argumentiert im Nutzendossier, Modul 4, dass der MRD-Status unmittelbar vor einer alloHSZT ein wichtiger prognostischer Faktor für eine langfristige Heilung darstellt. Je tiefer der MRD-Wert, desto besser die Prognose für die betroffenen Kinder (Bader et al. (2009) [5], Pulsipher et al. (2015) [9]). In einer Studie mit 60 Kindern im ersten Hochrisiko-Rezidiv einer ALL lag die EFS-Rate nach 3 Jahren für Kinder ohne nachweisbare MRD zum Zeitpunkt des ersten Zyklus der Chemotherapie bei 73 %. Hingegen betrug die Wahrscheinlichkeit für ein dreijähriges EFS lediglich 45 % für Kinder mit nachweisbarer, nicht-quantifizierbarer MRD bzw. 19 % für Kinder mit einem MRD-Status von $\geq 10^{-4}$ Leukämiezellen (Paganin et al. (2008) [8]). Dies wurde in einer weiteren Studie bestätigt. Erhielten die beobachteten Kinder eine alloHSZT bei einem MRD-Status von $< 10^{-4}$, so lag die Wahrscheinlichkeit für Hochrisikopatientinnen und -patienten in zweiter oder dritter Remission bezüglich des EFS bei 53 % und für die kumulative Rezidivinzidenz bei 18 %. Für Personen, die eine Transplantation bei einem MRD-Status von $\geq 10^{-4}$ Leukämiezellen erhalten hatten, war die jeweilige Wahrscheinlichkeit deutlich ungünstiger bei 30 % für das EFS und 50 % für die kumulative Rezidivinzidenz (Bader et al. (2009) [5]).

Der MRD-Status beschreibt die Anzahl der verbliebenen malignen Zellen im Knochenmark. Die Beurteilung des MRD-Status innerhalb eines Behandlungszyklus erfolgt mittels Laboruntersuchungen des Knochenmarks ohne Symptombezug. Daher wird die MRD-Remission nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet. Ein negativer MRD-Status wird jedoch als bedeutsamer Prognosefaktor bei ALL beschrieben [6]. 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.

Validität

Unklar ist, in welchem Umfang eine Durchflusszytometrie zum Einsatz kam bzw. ob durch diese Methode fehlende PCR-Messungen ersetzt wurden. Hierbei ist zudem zu beachten, dass unklar ist, ob deren Messergebnisse hinsichtlich Messgenauigkeit, Reliabilität und Nachweisgrenze mit denen

der PCR vergleichbar sind. Zudem kann aufgrund des unklaren und möglicherweise unterschiedlichen Bestimmungszeitpunkts der MRD-Remission in beiden Gruppen (fraglich, ob nicht in der HC3-Gruppe nach der Bestimmung zu Woche 1 ggf. bis zum Zeitpunkt der Bestimmung in der Blinatumomab-Gruppe zu Woche 4 in manchen Fällen noch eine MRD-Remission auftreten könnte?) nicht eingeschätzt werden, ob diese MRD-Operationalisierung klinisch sinnvoll und valide ist.

Aufgrund der klinischen Bedeutung und des Stellenwerts der MRD in der Therapiesteuerung wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Kumulative Rezidivinzidenz

Der Endpunkt „Kumulative Rezidivinzidenz“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Dem Endpunkt „Kumulative Rezidivinzidenz“ liegen folgende Definitionen des Knochenmarkstatus zugrunde:

- M2: repräsentative/s Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit $\geq 5\%$ und $< 25\%$ Blasten.
- M3: repräsentative/s Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit $> 25\%$ Blasten.

Die kumulative Rezidivinzidenz wurde als sekundärer Endpunkt mit Protokollamendment 2 eingeführt. Nähere Details zur Operationalisierung ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Angaben im Nutzendossier, Modul 4. Demnach war die kumulative Rezidivinzidenz definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten, die nach Studieneintritt ein Rezidiv erlitten. Ein Rezidiv war durch das Auftreten von mindestens einem der folgenden Kriterien gegeben:

- Isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung).
- Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens eine extramedulläre Manifestation der ALL).
- Extramedulläres Rezidiv (ZNS, Hoden oder eine andere Körperstelle).

Die Klassifikation des Endpunkts „Kumulative Rezidivinzidenz“ wurde durch Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbilds durchgeführt. Bei Auftritt klinischer Anzeichen eines ZNS-Befalls wurde ein ZNS-Rezidiv anhand diagnostischer Methoden (kraniale CT, MRT) und ggf. anschließender Biopsie festgestellt. Im Falle einer uni- oder bilateralen schmerzlosen Hodenvergrößerung wurde die Infiltration leukämischer Blasten anhand einer Biopsie bestätigt. Der extramedulläre Befall anderer Körperstellen wurde anhand von bildgebenden Verfahren und ggf. anschließender Biopsie festgestellt.

Erhebungszeitpunkte

Knochenmarkbiopsien und Blutproben wurden in der Screening-Phase und nach Therapiebeginn an Tag 29 und im anschließenden Kurzzeit-Follow-up 45 Tage, 90 Tage, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach der alloHSZT genommen. Eine Lumbalpunktion zur Feststellung eines ZNS-Rezidivs wurde am Ende des Behandlungszyklus (Tag 29) durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Wie oben bereits adressiert, liegen in den Studienunterlagen keine Informationen zur Operationalisierung vor. Die o. g. Angaben beziehen sich ausschließlich auf das Nutzendossier, Modul 4. Gemäß den Einschlusskriterien befanden sich alle Patientinnen und Patienten der Studie im ersten Rezidiv. Ausgehend von der Endpunkt-Operationalisierung ist nicht klar definiert, ob die Patientinnen und Patienten vor Eintritt eines Rezidivs zunächst eine CR („Heilung“) durchlaufen haben mussten, um für den Endpunkt gewertet zu werden. Somit kann abschließend nicht beurteilt werden, welches Patientenkollektiv hier betrachtet wird. Vor diesem Hintergrund wäre auch hier wie beim Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ ein potentieller Randomisierungsbruch nicht auszuschließen, wenn davon ausgegangen wird, dass nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die eine Heilung erreicht haben und dann im Anschluss ein Rezidiv erreichten. Darüber hinaus bestehen Unklarheiten, durch wen die Beurteilung eines Rezidivs erfolgte und ob es sich bei den festgelegten Rezidivkriterien um standardisierte Kriterien handelt. In den Studienunterlagen werden hierzu keine Angaben gemacht bzw. Referenzen angegeben. Die Erfassung der Rezidive erfolgt ausschließlich über Knochenmarkbiopsien und Blutproben, ggf. auch durch bildgebende Verfahren. Das genaue Vorgehen zur Erfassung extramedullärer Manifestationen ist jedoch nicht beschrieben. Zudem ist der Beobachtungszeitraum für diesen Endpunkt nicht klar definiert.

Patientenrelevanz

Rezidive stellen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein patientenrelevantes Ereignis im Sinne des Versagens einer Heilung dar. Im Gegensatz zum EFS ist nicht klar definiert, ob die Patientinnen und Patienten vor Eintritt eines Rezidivs zunächst eine CR („Heilung“) durchlaufen haben mussten. Zudem ist der Beobachtungszeitraum für diesen Endpunkt nicht klar definiert. Die Einschätzung des Ansprechens und Auftretens eines Rezidivs basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für den Patienten oder die Patientin spürbaren Krankheitssymptomen. Entsprechend der o. g. Unklarheiten wird die Patientenrelevanz in dieser Operationalisierung als fraglich bewertet.

Validität

Inwieweit die operationalisierten Ereignisse „Isoliertes Knochenmark-Rezidiv“ (M3-Knochenmark in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung) oder „Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv“ (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens eine extramedulläre Manifestation der ALL) oder „Extramedulläres Rezidiv“ (ZNS, Hoden oder eine andere Körperstelle) den Endpunkt „Kumulative Rezidivinzidenz“ abbilden, lässt sich nicht abschließend beurteilen: Es treffen die gleichen Unsicherheiten wie beim EFS hinsichtlich der fehlenden Standardisierung der verwendeten Rezidivkriterien zu. Darüber hinaus bestehen Unklarheiten, durch wen die Beurteilung von Rezidiven erfolgte. Es ist fraglich, wie konsistent, umfangreich und vollständig die Erfassung und Bewertung von Rezidiven erfolgte. Angaben hierzu liegen in den Studienunterlagen nicht vor. Falls nur Personen berücksichtigt werden, die eine CR erreicht haben und bei denen nachfolgend ein Rezidiv auftrat, ist zudem wie beim Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ ein potentieller Randomisierungsbruch zu berücksichtigen.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund von Einschränkungen in der Operationalisierung und Validität sowie der fraglichen Patientenrelevanz nicht dargestellt.

Rate an alloHSZT in CR, Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR und 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR

Die nachfolgenden Endpunkte „Rate an alloHSZT in CR“, „Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR“ und „100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund von Limitationen in der vorliegenden Operationalisierung nicht herangezogen.

Operationalisierung

Beschreibung

Im Nutzendossier, Modul 4, wird die Rate der alloHSZT als Anteil der Patientinnen und Patienten definiert, die nach Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 eine CR erreicht hatten und nachfolgend eine alloHSZT erhalten haben. CR war in diesem Fall analog der Definition im EFS definiert (siehe oben, in diesem Kapitel 2.3.2).

Für „Rate an alloHSZT nach CR“ liegen Ergebnisse für den primären Datenschnitt vom 17.07.2019 vor. Die Auswertung erfolgt auf Basis des FAS. Für die Analyse der Rate an alloHSZT in CR war Tag 1 des ersten Zyklus der im Protokoll festgelegten Therapie (Blinatumomab oder SOC-Chemotherapie) als Baseline definiert. Wenn kein Wert für Tag 1 verfügbar ist, kann der letzte Wert vor dem Tag des Beginns der im Prüfplan vorgeschriebenen Therapie verwendet werden.

Als unterstützende Endpunkte wurden im Nutzendossier, Modul 4, folgende gewählt:

- „Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR“ definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der alloHSZT bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-up. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren.
- „100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR“ definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 eine CR erreicht und eine alloHSZT erhalten haben und innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben waren. Dabei wurde die Mortalitätsrate bis zu 100 Tage nach der alloHSZT für den Zeitraum ab der alloHSZT bis zum Tod oder zum Datum der zuletzt ausgewerteten Beobachtung untersucht.

Für diese unterstützenden Endpunkte liegen Ergebnisse für den primären Datenschnitt vom 17.07.2019 vor. Die Auswertung erfolgt auf Basis des HSCT Analysis Set, das alle Patientinnen und Patienten im Safety Analysis Set umfasst, die eine alloHSZT erhalten haben.

Erhebungszeitpunkte

Der Endpunkt wurde über den gesamten Behandlungs- und Follow-up-Zeitraum erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Im Studienprotokoll sind keine Definition der Endpunkte aufgeführt. Aus dem SAP geht nur hervor, dass die „100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR“ mit der 100-Tage-Kaplan-Meier-Rate und den zusätzlichen Kaplan-Meier-Auswertungen, die nach Behandlungsarm beschrieben werden, zusammengefasst wird. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, ob die Patientinnen und Patienten nach erreichter CR bei Erhalt einer alloHSZT weiterhin in einer CR verblieben sein müssen oder möglicherweise trotz Verlust einer vorigen CR noch eine alloHSZT erhalten konnten. Zudem kann anhand der Studienunterlagen nicht nachvollzogen werden, nach welchen Kriterien Patientinnen und Patienten eine alloHSZT erhielten, ob alle Personen, 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.

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 Anwendungsgebiet die einzige potentiell kurative Behandlungsoption dar und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein [6]. Zur Durchführung einer alloHSZT 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. In 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 alloHSZT 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.

Vor diesem Hintergrund werden die Endpunkte als nicht geeignet erachtet, um Rückschlüsse auf die Effekte von Blinatumomab zu ziehen und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Operationalisierung

Beschreibung

Als unerwünschtes Ereignis (UE) wird jedweder unerwünschte medizinische Vorfall an einer Patientin / einem Patienten definiert, der/dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung ist nicht zwingend erforderlich. Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive abnormaler Laborwerte) oder Symptom oder jede Erkrankung (neues Ereignis oder Verschlechterung), die unabhängig von der Kausalität temporär mit dem Gebrauch eines medizinischen Produkts in Verbindung steht, kann ein UE darstellen.

Ereignisse, die die Definition für unerwünschte Ereignisse erfüllen:

- Alle abnormalen Labortestergebnisse (Hämatologie, klinische Chemie oder Urinanalyse) oder andere Sicherheitsbewertungen (z. B. EKG, radiologische Scans, Messungen der Vitalparameter), einschließlich solcher, die sich gegenüber dem Ausgangswert verschlechtern, die nach dem medizinischen und wissenschaftlichen Urteil des Prüferpersonals als klinisch bedeutsam angesehen werden (d. h. nicht mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung zusammenhängen).
- Verschlimmerung einer chronischen oder intermittierenden vorbestehenden Erkrankung, einschließlich einer Zunahme der Häufigkeit und/oder Intensität der Grunderkrankung.

- Neue Erkrankungen, die nach Verabreichung der Studienbehandlung entdeckt oder diagnostiziert werden, auch wenn sie bereits vor Beginn der Studie bestanden haben können.
- Anzeichen, Symptome oder klinische Folgeerscheinungen einer vermuteten Überdosierung der Studienbehandlung oder der Begleitmedikation. Solche Überdosierungen sind unabhängig von den Folgen zu melden.

Eine "fehlende Wirksamkeit" oder ein "Ausbleiben der erwarteten pharmakologischen Wirkung" per se wird nicht als UE oder SUE gemeldet.

UE wurden mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 22.1, kodiert. Die Einstufung der Intensität der UE erfolgte unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das mindestens eines der folgenden schwerwiegenden Kriterien erfüllt:

- 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.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse wurden nach der Definition des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) beschrieben. Die Auswahl der dargestellten UE von besonderem Interesse basieren nach Angaben des pU auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation [3] sowie den therapiespezifischen UE. Sie wurden im SAP (Version 1.0) präspezifiziert bzw. weitgehend als SAP-Zusatzinformation vom 27.12.2018 vor dem ersten Datenschnitt definiert:

- Kapillarleck-Syndrom
- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Erniedrigte Immunglobulinwerte
- Erhöhte Leberwerte
- Embolische und thrombotische Ereignisse
- Infektionen
- Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer
- Medikationsfehler
- Neurologische Ereignisse
- Neutropenie und febrile Neutropenie
- Lymphopenie
- Immunogenität
- Tumorlyse-Syndrom
- Leukoenzephalopathie
- Knochenmarktoxizität (Zytopenie)
- Hepatotoxizität
- Nephrotoxizität
- QT-Verlängerung

Informationen darüber, welche SMQ oder Preferred Terms für UE von besonderem Interesse berücksichtigt wurden, liegen in SAP-Version 1.0 vor.

Erhebungszeitpunkte

Die Sicherheit wurde kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum und in Abhängigkeit von einer nach Behandlung durchgeführten alloHSZT über den Follow-up-Zeitraum erfasst: UE, SUE und UE von besonderem Interesse wurden in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung – falls keine alloHSZT durchgeführt wurde – oder bis 90 Tage nach der alloHSZT regelmäßig erfasst und dokumentiert. Danach wurden nur noch SUE zu Monat 6, 9 und 12 (± 1 Woche) nach alloHSZT und während des Langzeit-Follow-up erfasst, ebenso wie eine kontinuierliche Erhebung von UE von besonderem Interesse (nähere Informationen siehe Tabelle 6).

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Aufgrund fehlender Informationen im Studienprotokoll ist unklar, inwieweit die UE von besonderem Interesse präspezifiziert waren; auch fehlen Angaben zu den Erhebungszeitpunkten. Hinsichtlich der UE-Gesamtraten ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen, welche post hoc für das Nutzendossier, Modul 4 ausgewertet wurden [3], liegen keine Angaben zu den ausgeschlossenen Progressionstermen (beispielsweise verwendete Preferred Terms) inkl. der gewählten Operationalisierung vor.

Patientenrelevanz und Validität

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

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, welche Progressionsereignisse ausgeschlossen wurden und ob diese 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.

2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

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

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 20120215

Studienvisite Endpunkt	Screening-Phase ¹⁾	Behandlungsphase ²⁾	Sicherheits-Follow-up ³⁾	Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up ⁴⁾	Langzeit-Follow-up ⁵⁾
Gesamtüberleben	-	kontinuierlich			
Ereignisfreies Überleben	x	kontinuierlich ⁶⁾			
MRD-Remission	x	kontinuierlich ⁷⁾			
Unerwünschte Ereignisse ⁸⁾	kontinuierlich ⁹⁾			x ¹⁰⁾	x ¹¹⁾

¹⁾ Umfasst eine maximal 3-wöchige Screening-Phase.

²⁾ Umfasst eine Behandlungsphase mit einer von der Länge der Therapiezyklen abhängigen Dauer (4 Wochen).

³⁾ Umfasst ein Sicherheits-Follow-up nach der letzten Dosis innerhalb von 7 Tagen vor der alloHSZT.

⁴⁾ Umfasst ein Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up von 12 Monaten nach alloHSZT, während dem der Erkrankungsstatus nach 45 Tagen (± 1 Woche), nach 90 Tagen (± 1 Woche) sowie nach 6, 9 und 12 Monaten (± 1 Woche) nach alloHSZT überprüft wird.

⁵⁾ Umfasst ein Langzeit-Follow-up bis zu 36 Monate nach alloHSZT oder Tod der letzten in die Studie aufgenommenen Person (je nachdem was zuerst auftrat). Während des Langzeit-Follow-up wird der Erkrankungsstatus alle 3 Monate (± 2 Wochen) via Telefon- und/oder E-Mail-Kontakt überprüft. Zum Zeitpunkt 36 Monate nach alloHSZT war eine Visite vorgesehen.

⁶⁾ Knochenmarkbiopsien wurden in der Screening-Phase und nach Therapiebeginn an Tag 15 (ausschließlich im Blinatumomab-Arm) und an Tag 29 und im anschließenden Kurzzeit-Follow-up 45 Tage, 90 Tage, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach der alloHSZT genommen. Blutproben wurden in der Screening-Phase und nach Therapiebeginn an Tag 1, Tag 15 und Tag 29 und im anschließenden Kurzzeit-Follow-up 45 Tage, 90 Tage, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach der alloHSZT genommen. Lumbalpunktionen zur Feststellung eines ZNS-Rezidivs wurden in der Screening-Phase und am Ende des Behandlungszyklus (Tag 29) durchgeführt.

⁷⁾ Die MRD-Remission wurde in der Screening-Phase und nach Therapiebeginn an Tag 15 (ausschließlich im Blinatumomab-Arm) und an Tag 29 (± 2 Tage) und im anschließenden Kurzzeit-Follow-up 45 Tage, 90 Tage, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach der alloHSZT erhoben.

⁸⁾ UE von besonderem Interesse (Key Safety Parameter) sollten kontinuierlich während gesamtem Studienzeitraum erfasst werden.

⁹⁾ UE und SUE, die aus einer Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 hervorgegangen sind, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung, falls keine alloHSZT durchgeführt wurde, oder bis 90 Tage nach der alloHSZT regelmäßig erfasst und dokumentiert.

¹⁰⁾ UE und SUE werden während des Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up nach 45 Tagen (± 1 Woche) und nach 90 Tagen (± 1 Woche) nach alloHSZT erfasst. 6, 9 und 12 Monaten (± 1 Woche) nach alloHSZT werden nur noch SUE erfasst.

¹¹⁾ Während des Langzeit-Follow-up werden nur SUE erfasst.

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; MRD: Minimale Resterkrankung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem.

2.4 Statistische Methoden

Die nachfolgenden Ausführungen der Studie 20120215 basieren auf dem SAP in der Version 2.0 vom 20.03.2018 und den Änderungen in der SAP-Zusatzinformation vom 27.12.2018 (basierend auf der SAP-Version 1.0 vom 23.06.2015). Diese Änderungen erfolgten vor dem primären Datenschnitt am 17.07.2019. Zusätzlich erfolgte nach dem primären Datenschnitt eine Anpassung im SAP am 12.12.2019. Der Einschluss der ersten Person in die Studie erfolgte am 10.11.2015; die Studie läuft aktuell noch. Eine Angabe, wann die erste Person randomisiert wurde, liegt nicht vor. Die Änderungen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Für die Nutzenbewertung relevante Änderungen der statistischen Analysen in der Studie 20120215

Protokollversion	Wesentliche Änderung
SAP-Version 2.0 20.03.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Streichung der Interimsanalyse (bei Auftreten von 25 % der primär geplanten EFS-Ereignisse). • Langzeit Follow-up wurde von 24 auf 36 Monate verlängert. • Analyse der kumulativen Rezidivinzidenz erläutert (anhand erweitertem Cox Regression Model nach Fine and Gray's (1999) inkl. Umgang mit konkurrierenden Ereignissen).
SAP-Zusatzinformation 27.12.2018 <i>Vor 1. Datenschnitt</i>	<p>EFS und/oder OS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hinzufügen der Sensitivitätsanalyse zur Beurteilung von Personen, die vor einem EFS-Ereignis eine Anti-Tumor Therapie erhielten. 2. Hinzufügen des unstratifizierten Log-Rank-Tests und der unstratifizierten HR zu den geplanten Analysen zu EFS und OS. 3. Schätzung eines latenten Behandlungseffekts auf OS ohne Einfluss einer anschließenden Blinatumomab-Behandlung im HC3-Studienarm. Die Methode ging von einem „Weibull accelerated failure time model“ und einem zeitinvarianten Behandlungsnutzen zum Zeitpunkt der Folgetherapie aus, welcher dem Effekt einer Blinatumomab-Behandlung nach Randomisierung entsprach.
SAP-Zusatzinformation 12.12.2019 <i>Nach 1. Datenschnitt</i>	<ul style="list-style-type: none"> • EFS und OS <ul style="list-style-type: none"> ○ Streichung der Sensitivitätsanalysen für EFS und OS zur Beurteilung von Personen, die vor einem EFS-Ereignis eine Anti-Tumor Therapie erhielten. ○ Streichung der Subgruppenanalysen für: Ethnie (Kategorien basierend auf den Daten; Ethnien mit weniger als 5 % der gesamten eingeschlossenen Personen wurden zusammengefasst), Region (Europa vs. andere Regionen weltweit), Vorliegen einer genetischen Anomalie (z. B. Translokation t(4;11)), Leukozyten zum Zeitpunkt des Screenings (absolute Neutrophilenzahl oder Thrombozyten) und Lansky oder Karnofsky Performance Status (altersabhängig). ○ Hinzufügen der Subgruppenanalysen: Altersgruppen (28 Tage bis 23 Monate, 2–11 Jahre und 12–18 Jahre), Zeit von der Diagnose bis zum Rezidiv wird in die Kategorien < 18 Monate, ≥ 18 und ≤ 30 Monate und > 30 Monate eingeteilt. • Definition eines Rezidivs wird aktualisiert, um M2-Knochenmark nach Erreichen einer CR als Rezidiv-Ereignis aufzunehmen, da dies versehentlich ausgelassen wurde.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; HR: Hazard Ratio; OS: Gesamtüberleben; SAP: Statistischer Analyseplan.

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, unabhängig davon, welche Behandlung diese erhielten (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 54).

Safety Analysis Set (SAS): Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 51).

MRD Evaluable Set: Alle Patientinnen und Patienten, bei denen ein MRD-Wert zur Baseline erhoben wurde (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 54, entsprechend des FAS).

Datenschnitte

17. Juli 2019 (Stichtag der ersten a priori geplanten Interimsanalyse): Als primärer Endpunkt wurde „Ereignisfreies Überleben“ definiert, welcher nach Eintreten von ca. 50 % der EFS-Ereignisse am 17.07.2019 in einer ersten Interimsanalyse bewertet wurde. Hierbei wurde mit einem p-Wert < 0,001 für die EFS-Ereigniszeitanalyse die prädefinierte Nachweisschwelle von 0,0031 unterschritten. In Folge veranlasste das externe unabhängige DMC einen frühzeitigen Rekrutierungsstopp weiterer Patientinnen und Patienten. Für diese Entscheidung wurde für die vorläufige Analyse des Endpunkts der Datensatz im Zustand wie zum damaligen Zeitpunkt des Datenschnitts herangezogen. Nach der Entscheidung des DMC für einen Rekrutierungsstopp wurden weitere Überprüfungen und Bereinigungen des Datensatzes durchgeführt, sodass für alle weiteren Endpunkt-Analysen, einschließlich des im Ergebnisteil der Nutzenbewertung berichteten Ergebnisses zum EFS, dieser abschließend bereinigte Datensatz verwendet wurde (analog zu den vom pU dargestellten Ergebnissen im Nutzen-dossier, Modul 4).

14. September 2020: Für das Gesamtüberleben wurden zusätzlich die Ergebnisse der Auswertungen zum zweiten, von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses angeforderten, Datenschnitts vom 14.09.2020 berücksichtigt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Gesamtüberleben

Die Analysen zum Gesamtüberleben beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten im FAS (N = 108). Die Auswertung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Methode. Das Hazard Ratio (HR) mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Berücksichtigung der a priori definierten Stratifizierungsvariablen berechnet. Zur Bewertung der Überlegenheit wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt.

Ereignisfreies Überleben

Die Analysen zum EFS beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten im FAS (N = 108). Die Auswertung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Methode. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Berücksichtigung der a priori definierten Stratifizierungsvariablen berechnet. Zur Bewertung der Überlegenheit wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt.

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für das EFS im SAP präspezifiziert und im Studienbericht ausgewertet:

- Um eine potentielle Verzerrung durch verschiedene Zykluslängen zwischen den Studienarmen zu reduzieren. Ereignisse und Zensierungen beider Studienarme wurden anstelle des tatsächlichen Tages der Endpunkterhebung dem Zeitpunkt zugeordnet, zu dem die Beurteilung im Blinatumomab-Studienarm geplant stattfinden sollte. Für Todesfälle wurde weiterhin das tatsächliche Sterbedatum verwendet.
- Einbeziehung der alloHSZT als zeitabhängige Kovariate in das stratifizierte Cox-Regressionsmodell.

MRD-Remission

Die Analysen zur MRD-Remission beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten im MRD Evaluable Set (N =108). Die Auswertung sollte a priori gemäß SAP mittels zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt werden. Die Ansprechrates mit dem dazugehörigen exakten binomialen 95%-KI wurde unter Berücksichtigung der a priori definierten Stratifizierungsvariablen berechnet.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte wurde kein Umgang mit fehlenden Werten präspezifiziert und durchgeführt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 8: Verzerrungspotential Studie 20120215

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
20120215	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Nein ³⁾	Nein ³⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Hoch

¹⁾ Die Patientinnen und Patienten wurden nach Alter (< 1 Jahr, 1–9 Jahre und > 9 Jahre) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$, M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ und M2) stratifiziert und im Verhältnis 1:1 entweder für die Behandlung mit Blinatumomab oder mit HC3 randomisiert.

²⁾ Die Zuteilung auf die Studienarme erfolgte durch ein zentrales unabhängiges IVRS.

³⁾ Es handelte sich um eine offene Studie. So erhielten beispielsweise 3 Personen, die der HC3-Gruppe zugeteilt waren, keine HC3-Therapie. Angaben zu den Gründen liegen nicht vor. Weitere Aspekte sind beim endpunktspezifischen Verzerrungspotential berücksichtigt.

⁴⁾ Für die Studie 20120215 liegen 2 Datenschnitte vor. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf Auswertungen zum ersten Datenschnitt (erste Interimsanalyse) vom 17.07.2019. Für das Gesamtüberleben wurden zusätzlich die Ergebnisse der Auswertungen zum zweiten, von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses angeforderten, Datenschnitt vom 14.09.2020 berichtet.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; IVRS: Interactive Voice Response System; MRD: Minimale Residualkrankung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 20120215

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential zerrussende beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Nein ¹⁾	Ja ²⁾	Nein ³⁾	Unklar ⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾	Hoch
Ereignisfreies Überleben ¹⁴⁾	Nein ⁸⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾	Hoch
MRD-Remission ¹⁴⁾	Nein ¹⁾	Ja ¹⁰⁾	Nein	Unklar ⁵⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾	Unklar
Unerwünschte Ereignisse	Nein ⁸⁾	Ja ¹³⁾	Nein	Unklar ⁵⁾⁶⁾	Hoch

¹⁾ Trotz offener Studie und fehlender Verblindung kein hohes Verzerrungspotential, da objektiv zu erhebender Endpunkt.

²⁾ Die Auswertung erfolgt auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten umfasste, unabhängig davon, welche Behandlung diese erhielten (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 54).

³⁾ Für das Gesamtüberleben liegen in Absprache mit der EMA zusätzlich zum primären Datenschnitt vom 17.07.2019 Ergebnisse aus einem zweiten Datenschnitt vom 14.09.2020 vor.

⁴⁾ Im HC3-Arm befinden sich zum zweiten Datenschnitt vom 14.09.2020 3 Personen mehr im Studienarm als zum ersten Datenschnitt (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 57). Es wird davon ausgegangen, dass zwischen dem ersten Datenschnitt vom 17.07.2019 und dem auf die Empfehlung des DMC folgenden vorzeitigen Rekrutierungsstopp im August 2019 noch 3 Personen in den HC3-Arm aufgenommen wurden. Unter der Annahme, dass die 3 zusätzlichen Personen im HC3-Arm unter den gleichen Studienbedingungen (inkl. der stratifizierten Randomisierung) eingeschlossen wurden und die gleichen Studienprozeduren durchliefen, wie die bereits zuvor eingeschlossen Patientinnen und Patienten, wird kein Anhaltspunkt für einen möglichen verzerrenden Einfluss gesehen.

⁵⁾ Zum vorliegenden Datenschnitt 17.07.2019 wiesen 24 von 54 Personen (44,4 %) im Blinatumomab-Arm und 28 von 54 (51,9 %) im HC3-Arm mindestens eine relevante Protokollabweichung auf. Diese wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht als maßgeblich für ein hohes Verzerrungspotential bewertet.

⁶⁾ Die Expositionszeit mit dem Arzneimittel unterschied sich in beiden Behandlungsarmen aufgrund der Art der Therapie. Die mediane Behandlungsdauer betrug für Blinatumomab im Median (min; max) 28,0 Tage (1; 29) und für HC3 6,0 Tage (3; 17). Für die Endpunkte „Ereignisfreies Überleben“ und „Unerwünschte Ereignisse“ wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für ein mögliches hohes Verzerrungspotential.

⁷⁾ Laut Studienunterlagen ist eine längere Erhebung des Überlebens- und Krankheitsstatus (d. h. über die Konsolidierungsphase hinaus) nur für diejenigen Patientinnen und Patienten vorgesehen, die eine alloHSZT erhielten. Aufgrund der unklaren Erhebung ist eine nicht-zufällige und damit informative frühe Zensurierung (bis Monat 3) bei Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Konsolidierungstherapie keine vorgesehene alloHSZT erhielten (N = 6/54 im Blinatumomab-Arm und N = 8/54 im HC3-Arm), nicht auszuschließen (siehe auch Kapitel 2.3 und 4.3 bzw. 4.4).

⁸⁾ Bei fehlender Verblindung hohes Verzerrungspotential bei nicht-objektiv zu erhebenden Endpunktkomponenten. Aufgrund von Unterschieden in der Erhebungsart bei UE können sich somit unterschiedliche Verzerrungspotentiale ergeben.

⁹⁾ Entsprechend der Operationalisierung der Endpunkte wurden nur Patientinnen und Patienten mit einer CR bzw. mit einer CR nach Abschluss der 4-wöchigen Behandlungsphase berücksichtigt. Durch den hierdurch entstehenden Randomisierungsbruch sind die Ergebnisse per se potentiell hochverzerrt.

¹⁰⁾ Die Auswertung erfolgt auf Basis des MRD Evaluable Set, welches alle Patientinnen und Patienten umfasst, bei denen ein MRD-Wert zu Baseline erhoben wurde und dem FAS entspricht (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 54).

¹¹⁾ In den Studienunterlagen liegen unterschiedliche Angaben zur gleichzeitigen bzw. bevorzugten Verwendung der Methoden PCR und Durchflusszytometrie vor. So wird einerseits die Verwendung beider Methoden zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten mit einer „und“- bzw. „oder“-Verknüpfung angegeben. Welche Methode zur Bestimmung der MRD-Remission bevorzugt genutzt wurde, und ob eine Analyse unter Zusammenführung beider Verfahren angewandt und in welchen Fällen hierbei auf eine PCR oder Durchflusszytometrie zur Beurteilung der MRD zurückgegriffen wurde, lässt sich abschließend nicht klären. Gemäß den Angaben im Nutzendossier, Modul 4, wurde die Beurteilung der MRD mittels PCR und Durchflusszytometrie parallel durchgeführt, es sei denn, das Material war begrenzt. In diesem Fall wurde die PCR als sensitivste und robusteste, untersucherunabhängige Methode verwendet. Ergebnisse beider Verfahren sind zwar getrennt berichtet, jedoch mit unterschiedlichen Fallzahlen und in der HC3-Gruppe mit nicht konkordanten Resultaten, sodass das Verzerrungspotential unklar bleibt.

¹²⁾ Aufgrund des unklaren und möglicherweise unterschiedlichen Bestimmungzeitpunkts der MRD-Remission in beiden Gruppen, können sich unterschiedlich lange Beobachtungszeiten ergeben, die zu einer möglichen Verzerrung aufgrund informativer Zensurierung der Erhebung führen können (laut Modul 4: Beobachtungsdauer MRD-Remission für Blinatumomab 1,0 Monate und für HC3 0,26 Monate, siehe auch Kapitel 2.3.2).

¹³⁾ Die Auswertung erfolgt auf Basis des SAS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten umfasste, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 51).

¹⁴⁾ In der Nutzenbewertung ergänzend dargestellter Endpunkt (nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.2).

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission; DMC: Data Monitoring Committee; EMA: European Medicines Agency; FAS: Full Analysis Set; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; ITT: Intention-to-Treat; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Die nachfolgenden Angaben zu Studiencharakteristika und Studienmedikation basieren auf dem primären Datenschnitt² vom 17.07.2019. Für den zweiten Datenschnitt³ vom 14.09.2020 liegen keine Angaben zur Studiencharakteristik und Studienmedikation vor.

Von den 121 Personen gescreenten Personen wurden im Anschluss an die bis zu 3-wöchige Screening-Phase letztendlich 108 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert randomisiert und einer der zwei Behandlungsgruppen zugeordnet (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 54). 3 Personen, die in den HC3-Arm randomisiert wurden, erhielten keine Behandlung. Gründe hierfür konnten anhand der Studienunterlagen nicht identifiziert werden. 6 Personen, die in die HC3-Gruppe randomisiert wurden, erhielten Blinatumomab vor der alloHSZT, die nach der Konsolidierungsphase angestrebt wurde: 5 Personen erhielten Blinatumomab aufgrund eines Rezidiv-Ereignisses nach HC3 und 1 Person wegen eines refraktären Knochenmarkstatus nach HC3. Zum Datenschnitt befinden sich noch 43 Personen (79,6 %) aus dem Blinatumomab- und 32 (59,3 %) aus dem HC3-Arm in der Studie. Hauptgrund für den Abbruch der Studie war das Versterben (Blinatumomab: 14,8 %; HC3: 29,6 %).

Tabelle 10: Allgemeine Angaben der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019

Studie 20120215 Allgemeine Angaben	Blinatumomab	HC3
Randomisierte Personen (Full Analysis Set ¹)	54 (100)	54 (100)
Personen, die das Prüfpräparat niemals erhalten haben	0	3 (5,6)
Safety Analysis Set ²	54 (100)	51 (94,4)
Personen, die Prüfpräparat erhalten und Therapie beendet haben	50 (92,6)	49 (90,7)
Personen, die Therapie mit Prüfpräparat abgebrochen haben	2 (3,7)	2 (3,7)
aufgrund von UE	2 (3,7)	1 (1,9)
aufgrund der Einnahme einer alternativen Therapie	0	1 (1,9)
Personen, die die Studie vollständig beendet haben	0	0
Personen, die noch in der Studie sind	43 (79,6)	32 (59,3)
Personen, die die Studie abgebrochen haben	11 (20,4)	22 (40,7)
Tod	8 (14,8)	16 (29,6)
Entzug der Einverständniserklärung	2 (3,7)	5 (9,3)
Entscheidung des Sponsors	1 (1,9)	1 (1,9)
<i>Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max)³</i>		
MRD-Remission	1,0 (0,1; 1,4)	0,26 (0,2; 0,79)
Gesamtüberleben 1. Datenschnitt	22,1 (0,2; 44,1)	16,1 (0,1; 41,8)
Gesamtüberleben 2. Datenschnitt	34,4 (1,0; 54,8)	31,0 (0,1; 54,2)

¹) Alle randomisierten Personen, unabhängig davon, welche Behandlung diese erhielten (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 54).

²) Alle randomisierten Personen, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 51).

³) Angabe aus Modul 4.

Abkürzungen: HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; MRD: Minimale Resterkrankung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

² Primärer Datenschnitt (17.07.2019): Die Interimsanalyse wurde planmäßig zum Zeitpunkt von etwa 50 % aufgetretenen Ereignissen in der Erhebung des primären Endpunkts „Ereignisfreies Überleben“ durchgeführt. Dabei zeigte sich die statistische Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab mit einem p-Wert < 0,001 gegenüber HC3. In Folge veranlasste das externe unabhängige DMC einen frühzeitigen Rekrutierungsstopp weiterer Patientinnen und Patienten in die Studie.

³ Zweiter Datenschnitt (14.09.2020): Dieser Datenschnitt wurde für die Auswertung zum Gesamtüberleben im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA gefordert.

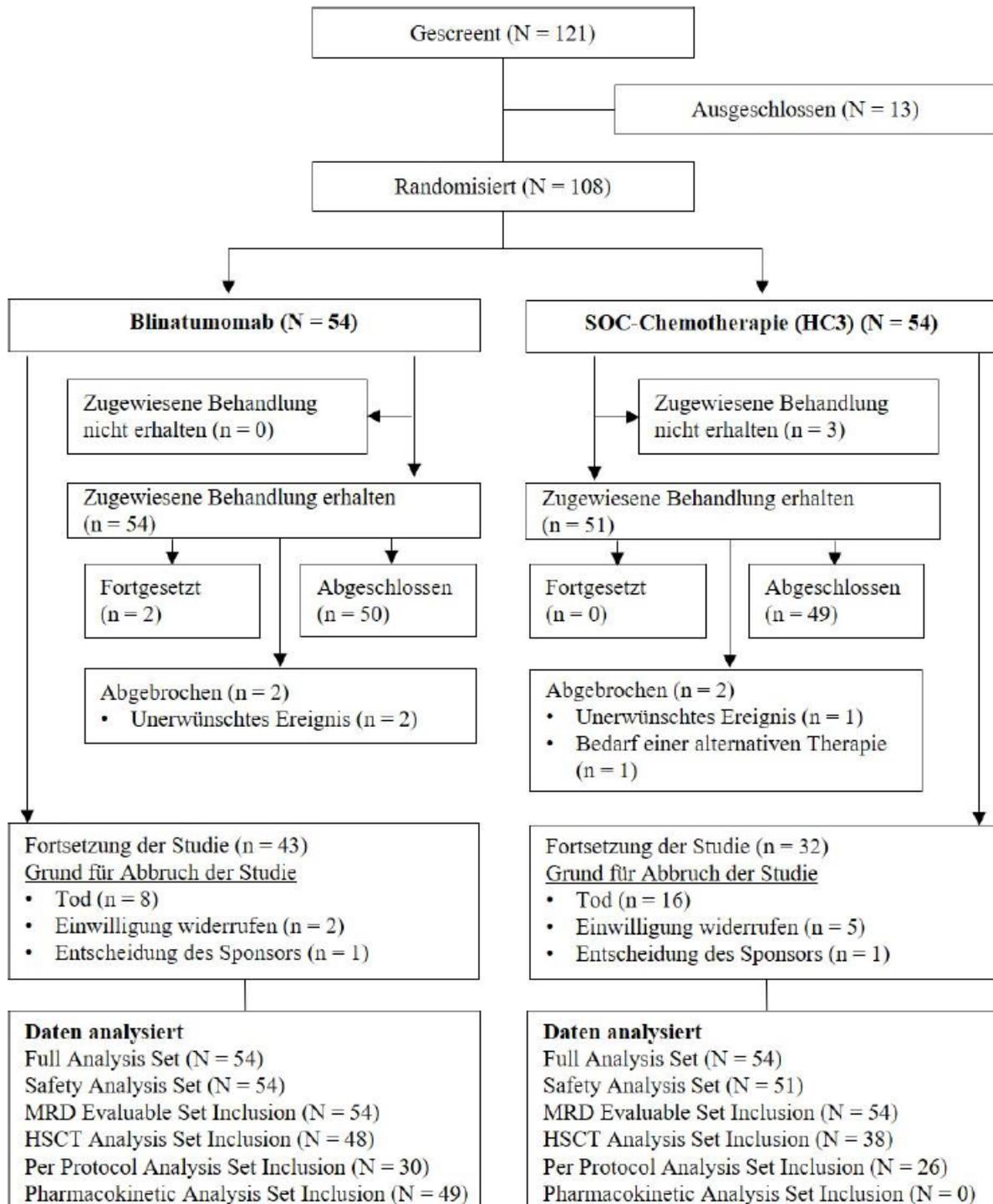


Abbildung 2: Patientenfluss der Studie 201202151 [3]

Protokollabweichungen

Zum vorliegenden Datenschnitt wiesen 24 von 54 Personen (44,4 %) im Blinatumomab-Arm und 28 von 54 Personen (51,9 %) im HC3-Arm mindestens eine relevante Protokollabweichung auf (siehe Tabelle 11). Nach Angaben des pU hatte keine der relevanten Protokollabweichungen Einfluss auf die Auswertungen der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten.

Tabelle 11: Relevante Protokollabweichungen der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019
(Analysepopulation: FAS)

Studie 20120215 Protokollabweichungen	Blinatumomab n (%)	HC3 n (%)
Personen mit mindestens ≥ 1 relevanten Protokollabweichung	24 (44,4)	28 (51,9)
Fehlende Werte ¹⁾	15 (27,8)	12 (22,2)
Bewertungen, die außerhalb des Screenings durchgeführt wurden	10 (18,5)	4 (7,4)
Andere Abweichungen ²⁾	5 (9,3)	7 (13,0)
Einschlusskriterien nicht erfüllt ³⁾	5 (9,3)	3 (5,6)
Falsche Behandlung oder inkorrekte Dosis erhalten ⁴⁾	3 (5,6)	2 (3,7)
Ausgeschlossene Begleitmedikation erhalten ⁴⁾	0	3 (5,6)
ZNS-Prophylaxe nicht erhalten	1 (1,9)	0

¹⁾ Fehlende Werte umfassen: (1) Fehlende Übermittlung von Knochenmarkbiopsie ans Zentrallabor während Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up (Blinatumomab: n = 12; HC3: n = 7), (2) Versäumnis von ≥ 2 Labortests hintereinander (Blinatumomab: n = 2; HC3: n = 4), (3) Fehlende Knochenmarkbiopsie während der Behandlungsphase (Blinatumomab: n = 2; HC3: n = 3).

²⁾ Andere Abweichungen umfassen: (1) Sonstige GCP-Abweichung (Blinatumomab: n = 2; HC3: n = 4), (2) Keine erneute Zustimmung bei einem Risiko der Stufe 3 (Blinatumomab: n = 4; HC3: n = 2), (3) Keine erneute Zustimmung bei einem Risiko der Stufe 1–2 (Blinatumomab: n = 0; HC3: n = 1).

³⁾ Einschlusskriterien nicht erfüllt umfassen: (1) Derzeitige ZNS-Pathologie (Blinatumomab: n = 2; HC3: n = 1), (2) Knochenmarkstatus M1 oder M2 (Blinatumomab: n = 1; HC3: n = 1), (3) Hohes Risiko eines ersten Rezidivs ALL (Blinatumomab: n = 1; HC3: n = 1), (4) Hämatologie außerhalb des Bereichs: Neutrophile Zellen (Blinatumomab: n = 1; HC3: n = 0).

⁴⁾ Nähere Informationen hierzu liegen in den Studienunterlagen nicht vor.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; FAS: Full Analysis Set; GCP: Good Clinical Practice; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; ZNS: Zentralnervensystem.

Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in beiden Behandlungsarmen weitestgehend vergleichbar. Der Anteil an männlichen Patienten war im Blinatumomab-Arm etwas höher als im Vergleichsarm (Blinatumomab: 55,6 % vs. HC3: 40,7 %). Das mediane Alter lag im Blinatumomab-Arm bei 6,0 Jahren und im HC3-Arm bei 5,0 Jahren, wobei die 1- bis 9-Jährigen den größten Altersgruppenanteil in beiden Studienarmen ausmachten (72,2 vs. 70,4 %).

Der größte Anteil der randomisierten Personen hatte eine Common ALL (57,4 vs. 53,7 %), gefolgt von Personen mit Prä-B-ALL (37,0 vs. 35,2 %) und Pro-B-ALL (5,6 vs. 11,1 %). Das Vorkommen ausgewählter genetischer Anomalien unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsarmen (37,0 vs. 46,3 %). Unter den vordefiniert untersuchten Anomalien war die Hyperdiploidie in beiden Fällen mit 11,1 % am häufigsten vertreten.

Die Zeit von Erstdiagnose bis Rezidiv lag bei den meisten Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 30 Monaten (59,3 vs. 51,9 %). Der Großteil der Patientinnen und Patienten wies weder bei Erstdiagnose (90,7 vs. 88,9 %) noch zum Zeitpunkt des Rezidivs (81,5 vs. 74,1 %) eine extramedulläre Erkrankung auf. Das ZNS war im Falle einer derartigen extramedullären Erkrankung in beiden Behandlungsarmen am häufigsten betroffen (20,4 % in beiden Behandlungsarmen). Bei den meisten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen lag ein M1-Knochenmark vor (100,0 vs. 94,4 %).

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019
(Analysepopulation: FAS)

Studie 20120215 Charakterisierung der Studienpopulation	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 54
Demographische Merkmale		
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	7,3 (4,4) 6,0 (1; 17)	6,7 (4,4) 5,0 (1; 17)
<i>Altersgruppe (Jahre)</i> < 1 Jahr 1–9 Jahre ≥ 10–18 Jahre	0 39 (72,2) 15 (27,8)	0 38 (70,4) 16 (29,6)
<i>Altersgruppe</i> 28 Tage bis 23 Monate 2–11 Jahre 12–18 Jahre	1 (1,9) 41 (75,9) 12 (22,2)	2 (3,7) 44 (81,5) 8 (14,8)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	30 (55,6) 24 (44,4)	22 (40,7) 32 (59,3)
<i>Abstammung (genetisch) n (%)</i> weiß asiatisch schwarz andere	50 (92,6) 1 (1,9) 0 3 (5,6)	43 (79,6) 3 (5,6) 3 (5,6) 5 (9,3)
<i>Ethnische Gruppe, n (%)</i> hispanisch oder lateinamerikanisch nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (1,9) 53 (98,1)	3 (5,6) 51 (94,4)
<i>Land, n (%)</i> Belgien Tschechische Republik Dänemark Frankreich Deutschland Italien Niederlande Polen Portugal Spanien Vereinigtes Königreich Australien Israel	1 (1,9) 0 0 7 (13) 9 (16,7) 23 (42,6) 2 (3,7) 1 (1,9) 1 (1,9) 1 (1,9) 4 (7,4) 3 (5,6) 2 (3,7)	1 (1,9) 2 (3,7) 2 (3,7) 3 (5,6) 12 (22,2) 18 (33,3) 0 1 (1,9) 3 (5,6) 7 (13,0) 3 (5,6) 1 (1,9) 1 (1,9)

Studie 20120215 Charakterisierung der Studienpopulation	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 54
Krankheitsspezifische Merkmale		
<i>B-Vorläufer-Subtyp, n (%)</i>		
Pro-B-ALL	3 (5,6)	6 (11,1)
Pre-B-ALL	20 (37,0)	19 (35,2)
Common ALL	31 (57,4)	29 (53,7)
<i>Vorkommen und Typ jeglicher genetischen Anomalie, n (%)</i>		
Nein	34 (63,0)	29 (53,7)
Ja	20 (37,0)	25 (46,3)
Hyperdiploidie	6 (11,1)	6 (11,1)
Hypodiploidie	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL-umgelagert	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	9 (16,7)	10 (18,5)
<i>Extramedulläre Erkrankung bei Erstdiagnose, n (%)</i>		
Nein	49 (90,7)	48 (88,9)
Ja	4 (7,4)	5 (9,3)
Fehlend	1 (1,9)	1 (1,9)
<i>Extramedulläre Erkrankung zum Rezidiv, n (%)</i>		
Nein	44 (81,5)	40 (74,1)
Ja	10 (18,5)	14 (25,9)
<i>Körperstelle der Extramedullären Erkrankung¹⁾, n (%)</i>		
ZNS	11 (20,4)	11 (20,4)
Hoden	1 (1,9)	1 (1,9)
Andere	1 (1,9)	3 (5,6)
<i>Zytomorphologische Beurteilung des Knochenmarks²⁾, n (%)</i>		
M0	0	0
M1	54 (100)	51 (94,4)
M2	0	2 (3,7)
M3	0	0
Nicht evaluierbar	0	1 (1,9)
<i>MRD-Wert mittels PCR, n (%)</i>		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Nicht durchgeführt	23 (42,6)	19 (35,2)
Fehlend	1 (1,9)	0
<i>MRD-Wert mittels Durchflusszytometrie, n (%)</i>		
≥ 10 ⁻⁴	9 (16,7)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	27 (50,0)	24 (44,4)
Nicht durchgeführt	18 (33,3)	17 (31,5)
<i>Hämoglobin zu Baseline (g/l)</i>		
Mittelwert (SD)	97,9 (11,9)	96,3 (14,2)
Median (min; max)	97,0 (73; 120)	96,0 (63; 137)
<i>Leukozytenzahl (WBZ) zu Baseline (10⁹/l)</i>		
Mittelwert (SD)	3,1 (1,7)	2,9 (1,8)
Median (min; max)	2,6 (1,0; 9,3)	2,4 (0,8; 10,8)

Studie 20120215 Charakterisierung der Studienpopulation	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 54
<i>Thrombozytenzahl zu Baseline (10⁹/l)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	256,2 (121,8) 229,5 (59; 613)	226,5 (147,0) 184,0 (50; 858)
<i>Blasten im peripheren Blut zu Baseline (10⁹/l)</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	49 (90,7) 0,02 (0,04) 0,0 (0,0; 0,2)	43 (79,6) 0,01 (0,03) 0,0 (0,0; 0,1)
<i>Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv (Monate)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	21,88 (8,04) 22,34 (7,4; 42,7)	22,80 (12,25) 20,95 (9,3; 85,9)
<i>Lansky Performance Score³⁾</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	47 (87,0) 92,98 (7,20) 90,0 (80,0; 100,0)	48 (88,9) 89,79 (9,56) 90,0 (60,0; 100,0)
<i>Karnofsky Performance Score⁴⁾</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	5 (9,3) 94,00 (13,42) 100,0 (70,0; 100,0)	3 (5,6) 93,33 (5,77) 90,0 (90,0; 100,0)
<i>Stratifikationsfaktor – Alter (Jahre), n (%)</i> 1–9 Jahre Andere (< 1 Jahr und > 9 Jahre)	39 (72,2) 15 (27,8)	38 (70,4) 16 (29,6)
<i>Stratifikationsfaktor – Knochenmark-/MRD-Status, n (%)</i> M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ M2	15 (27,8) 35 (64,8) 4 (7,4)	16 (29,6) 34 (63,0) 4 (7,4)

¹⁾ Die Körperstelle, die von der extramedullären Erkrankung betroffen ist, wird spezifiziert, sobald eine extramedulläre Erkrankung bei Erstdiagnose oder zum Zeitpunkt des Rezidivs vorliegt. Falls die Körperstelle bei Erstdiagnose nicht der betroffenen Stelle zum Zeitpunkt des Rezidivs entspricht, wird die Körperstelle zum Zeitpunkt des Rezidivs dokumentiert.

²⁾ Nach vorheriger Induktionsbehandlung. M0: Repräsentative/s Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit < 5 % Blasten, sehr geringer Zellularität und ohne regenerierende Hämatopoese. M1: Repräsentative/s Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit < 5 % Blasten, ausreichender Zellularität und regenerierender Hämatopoese. M2: Repräsentative/s Knochenmarkbiopsie -aspirat mit ≥ 5 % und < 25 % Blasten. M3: Repräsentative/s Knochenmarkbiopsie/-aspirat mit > 25 % Blasten.

³⁾ Der Lansky Performance Score gilt für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder unter 16 Jahren.

⁴⁾ Der Karnofsky Performance Score gilt für Kinder im Alter von ≥ 16 Jahren.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; FAS: Full Analysis Set; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentralnervensystem.

Angaben zur Exposition

Angaben zur Expositionsdauer sind Tabelle 13 zu entnehmen. Die Expositionsdauer mit dem Arzneimittel unterschied sich in beiden Behandlungsarmen aufgrund der Art der Therapieregime. Die mediane Behandlungsdauer betrug für Blinatumomab im Median (min; max) 28,0 Tage (1; 29) und für HC3 6,0 Tage (3; 17).

Tabelle 13: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation für die Studie 20120215; Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)

Studie 20120215 Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 51
<i>Dauer der Exposition (Tage)</i>		
n (%)	53 (98,1) ¹⁾	51 (100)
Mittelwert (SD)	26,5 (6,0)	8,2 (4,1)
Median (min; max)	28,0 (1; 29)	6,0 (3; 17)
Personen, die Behandlungszyklus abgeschlossen haben, n (%)	50 (92,6)	k. A.
Personen, die Behandlungszyklus abgebrochen haben, n (%)	4 (7,4)	k. A.
Personen, die Behandlungszyklus wieder aufgenommen haben, n (%)	0	k. A.
<i>Relative Behandlungsdauer²⁾</i>		
n (%)	53 (98,1)	k. A.
Mittelwert (SD)	94,8 (21,4)	
Median (min; max)	99,9 (2; 105)	
<i>Kumulative Dosis (ug/m²)</i>		
n (%)	53 (98,1)	k. A.
Mittelwert (SD)	378,2 (110,1)	
Median (min; max)	419,1 (8; 441)	
<i>Prozent der geplanten Dosis³⁾</i>		
n (%)	53 (98,1)	k. A.
Mittelwert (SD)	90,0 (26,2)	
Median (min; max)	99,8 (2; 105)	
Dosismodifikation		
<i>Personen mit Dosisänderungen</i>		
n (%)	7 (13,0) ⁴⁾	11 (21,6)
Aufgrund von UE	6 (11,1)	3 (5,9)
Nach Protokoll	1 (1,9)	7 (13,7)
Andere	1 (1,9)	1 (2,0)
<i>Personen mit Dosisunterbrechungen</i>		
n (%)	14 (25,9) ⁵⁾	0
Aufgrund von UE	7 (13,0)	
Gerätebeanstandung	2 (3,7)	
Infusionsbeutel vorzeitig entleert	2 (3,7)	
Andere	6 (11,1)	

¹⁾ Für 1 Person konnte die Exposition nicht berechnet werden, da die Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch andauerte und für eine weitere Person wurde eine partielle Exposition bis zur letzten Behandlung vor dem Datenschnitt ausgewertet.

²⁾ Relative Behandlungsdauer ist die tatsächliche Dauer eines Zyklus geteilt durch 28 Tage.

³⁾ Prozent der geplanten Dosis ist die kumulative Dosis in einem bestimmten Zyklus geteilt durch die geplante kumulative Dosis für diesen Zyklus.

⁴⁾ Angaben gemäß Studienunterlagen. N geht nicht auf. Gemäß den angebenen Gründen müssten es 8 Personen sein.

⁵⁾ Angaben gemäß Studienunterlagen. N geht nicht auf. Gemäß den angebenen Gründen müssten es 17 Personen sein.

Abkürzungen: HC3: Hochrisiko-Konsolidierungsschemotherapie 3; k. A.: keine Angabe; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Begleitmedikation

Alle 105 Personen (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 51) erhielten mindestens eine Begleitmedikation. Die Angaben zu den Begleitmedikationen mit mindestens 50 % in einem der beiden Studienarme sind in Tabelle 14 für die Analysepopulation SAS abgebildet.

Tabelle 14: Begleitmedikation bei mindestens 50 % in einem der Behandlungsarme in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)

Studie 20120215 Begleitmedikation	Blinatumomab N = 54 n (%)	HC3 N = 51 n (%)
Jegliche Begleitmedikation¹⁾	54 (100)	51 (100)
Cytarabin	51 (94,4)	51 (100,0)
Methotrexat	51 (94,4)	46 (90,2)
Paracetamol	51 (94,4)	40 (78,4)
Bactrim	47 (87,0)	41 (80,4)
Ondansetron	38 (70,4)	45 (88,2)
Dexamethason	54 (100,0)	23 (45,1)
Aciclovir	37 (68,5)	36 (70,6)
Ciclosporin	36 (66,7)	27 (52,9)
Methylprednisolon	29 (53,7)	25 (49,0)
Thiotepa	26 (48,1)	27 (52,9)
Furosemid	18 (33,3)	33 (64,7)
Hydrokortison	27 (50,0)	19 (37,3)
Mesna	3 (5,6)	29 (56,9)

¹⁾ Aus den Studienunterlagen liegen keine Angaben zum Erfassungszeitraum der Begleitmedikationen vor.

Abkürzungen: HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; SAS: Safety Analysis Set.

Begleitmedikation während des Langzeit-Follow-up

Das Langzeit-Follow-up umfasst die Erfassung bis zu 36 Monate nach alloHSZT oder Tod der letzten in die Studie aufgenommenen Person (je nachdem was zuerst auftrat).

Folgetherapien

AlloHSZT

Gemäß Protokoll konnten Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Blinatumomab- bzw. HC3-Infusion eine alloHSZT erhalten, wenn sie eine zytomorphologische zweite CR (M1-Knochenmark) erreichen. Nähere Informationen, ob eine alloHSZT auch vor Abschluss der jeweiligen Konsolidierungstherapie durchgeführt werden konnte, liegt in den Studienunterlagen nicht vor. Nach der alloHSZT wird der Krankheits- und Überlebensstatus der Probanden verfolgt, bis der/die letzte Proband/in über einen Zeitraum von 36 Monaten nach der alloHSZT nachbeobachtet wurde, oder bis zum Tod der/des letzten Studienteilnehmenden, je nachdem, was zuerst eintritt. Im Blinatumomab-Arm erhielten 48 Personen (88,9 %) und im HC3-Arm 46 Personen (85,2 %) eine alloHSZT (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse zur alloHSZT in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019
(Analysepopulation: FAS)

Studie 20120215 Ergebnisse zur alloHSZT	Blinatumomab N = 54 n (%)	HC3 N = 54 n (%)
Anteil Personen, die eine alloHSZT erhalten haben	48 (88,9)	46 (85,2)
Anteil Personen, die vor dem Rezidiv eine alloHSZT erhalten haben	48 (88,9)	38 (70,4)
<i>Zeit bis zur alloHSZT (Monate)¹⁾</i>		
Mittelwert (SD)	1,9 (0,3)	1,9 (0,6)
Median (min; max)	1,9 (1; 3)	1,7 (1; 3)
<i>Quelle der Stammzellen²⁾</i>		
Peripheres Blut	20 (41,7)	9 (23,7)
Knochenmark	24 (50,0)	24 (63,2)
Nabelschnurblut	4 (8,3)	5 (13,2)
<i>Art des Spenders²⁾</i>		
Übereinstimmendes Geschwisterkind	12 (25,0)	10 (26,3)
Nicht übereinstimmendes Geschwisterkind	0	1 (2,6)
Haploidentisch (Mutter)	5 (10,4)	2 (5,3)
Haploidentisch (Vater)	8 (16,7)	7 (18,4)
Übereinstimmend nicht verwandt	17 (35,4)	12 (31,6)
Nicht übereinstimmend nicht verwandt	6 (12,5)	6 (15,8)
Anteil Personen, die eine konditionierende Ganzkörperbestrahlung erhalten haben ²⁾	27 (56,3)	18 (47,4)
Anteil Personen, die eine konditionierende Chemotherapie erhalten haben ²⁾	21 (43,8)	20 (52,6)

¹⁾ Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis dividiert durch 30,5.

²⁾ Die Prozentangaben basieren auf den Probanden im FAS, die vor Rezidiv eine Transplantation erhalten haben (N = 48 und N = 38).

Abkürzungen: alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; FAS: Full Analysis Set; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; SD: Standardabweichung.

Antikrebstherapien während des Follow-up

Die Erhebung der Antikrebstherapien während des Follow-up erfolgte bis zu 36 Monate nach alloHSZT oder bis zum Tod der letzten aufgenommenen Patientinnen und Patienten (je nachdem was zuerst auftrat). Es ist anhand der Angaben in den Studienunterlagen nicht ersichtlich, ob die Anzahl der Personen mit Antikrebstherapien während des Follow-up zuvor auf Blinatumomab angesprochen haben oder nicht. Insgesamt erhielten 14,8 % (N = 8) der Personen im Blinatumomab-Arm und 29,6 % (N = 16) der Personen im HC3-Arm Antikrebs-Medikamente während des Follow-up. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten erhielt im Blinatumomab-Arm Methotrexat (7,4 %, N = 4) und im HC3-Arm Blinatumomab (13,0 %, N = 7). Unklar ist, ob diese Nachverfolgung und Erfassung der Therapien nur für diejenigen Patientinnen und Patienten erfolgte, die eine alloHSZT erhielten (Vorgehen laut Studienbeschreibung) oder auch für Patientinnen und Patienten ohne auf die Konsolidierungstherapie nachfolgende alloHSZT.

3.2 Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Studie 20120215 liegen Daten im FAS für 2 Datenschnitte vor (17.07.2019 und 14.09.2020). Der zweite Datenschnitt für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA gefordert. Die Ergebnisse beider Datenschnitte sind nachfolgend in Tabelle 16 dargestellt. Die mediane Beobachtungsdauer (min; max) für das Gesamtüberleben war im Blinatumomab-Arm im Vergleich zum HC3-Arm zum zweiten Datenschnitt etwas höher (34,4 (1,0; 54,8) vs. 31,0 (0,1; 54,2) Monate).

Insgesamt sind zum zweiten Datenschnitt 9 Personen (16,7 %) im Blinatumomab- und 23 (40,4 %) im HC3-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das stratifizierte HR beträgt 0,33 (95%-KI: [0,15; 0,72]) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ($p = 0,003$, stratifizierter Log-Rank-Test).

Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Studie 20120215, Datenschnitte 17.07.2019 und 14.09.2020 (Analysepopulation: FAS)

Studie 20120215 Gesamtüberleben	DS 17.07.2019		DS 14.09.2020	
	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 54	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 57 ¹⁾
Tod, n (%)	8 (14,8)	16 (29,6)	9 (16,7)	23 (40,4)
Zensurierungen ²⁾ , n (%) Lebend zum letzten Follow-up	46 (85,2)	38 (70,4)	45 (83,3)	34 (59,6)
Beobachtungszeit in Monaten, Median [95%-KI]	22,1 [13,6; 28,5]	16,1 [10,7; 23,1]	34,4 [23,3; 39,7]	31,0 [22,9; 36,2]
Überlebensdauer in Monaten ³⁾ , Median [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [15,7; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [17,5; n. b.]
Stratifiziertes HR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert (2-seitig) ⁵⁾	0,43 [0,18; 1,01]; 0,047 ⁶⁾		0,33 [0,15; 0,72]; 0,003 ⁷⁾	
Gesamtüberleben zu Studienmonat 12 ³⁾ , KM-Schätzer [95%-KI]	86,7 [72,6; 93,9]	70,6 [53,7; 82,3]	88,4 [76,1; 94,6]	72,5 [58,1; 82,7]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 24 ³⁾ , KM-Schätzer [95%-KI]	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]	82,2 [68,5; 90,3]	54,8 [39,6; 67,6]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 36 ³⁾ , KM-Schätzer [95%-KI]	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]	82,2 [68,5; 90,3]	51,9 [36,6; 65,1]

¹⁾ Im HC3-Arm befinden sich zum Zeitpunkt des zweiten DS 3 Personen mehr im Studienarm als zum ersten DS. Es wird davon ausgegangen, dass zwischen dem ersten DS 17.07.2019 und dem vorzeitigen Rekrutierungsstopp nach Empfehlung des DMC im August 2019 noch 3 Personen in den HC3-Arm aufgenommen wurden. Unter der Annahme, dass die 3 zusätzlichen Personen im HC3-Arm zum zweiten DS unter den gleichen Studienbedingungen (inkl. der stratifizierten Randomisierung) eingeschlossen wurden und die gleichen Studienprozeduren durchlaufen, wie die bereits zuvor eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, wird kein Anhaltspunkt für einen möglichen verzerrenden Einfluss gesehen.

²⁾ Alle lebenden Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

³⁾ Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.

⁴⁾ HR berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Alter (1–9 Jahre vs. andere Altersklassen (< 1 Jahr und > 9 Jahre)) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10⁻³ vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10⁻³ vs. M2) als Stratifizierungsvariablen.

⁵⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

⁶⁾ Der zum stratifizierten Cox-Regressionsmodell gehörige p-Wert beträgt 0,053; für die statistische Signifikanz der Überlebenszeitanalyse ist der stratifizierte Log-Rank-Test maßgeblich ($p = 0,047$).

⁷⁾ Der zum stratifizierten Cox-Regressionsmodell gehörige p-Wert beträgt 0,005; für die statistische Signifikanz der Überlebenszeitanalyse ist der stratifizierte Log-Rank-Test maßgeblich ($p = 0,003$).

Abkürzungen: DMC: Data Monitoring Committee; DS: Datenschnitt; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bestimmbar.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben des FAS für die Datenschnitte 17.07.2019 und 14.09.2020 ist in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt. Der Anteil an lebenden Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert wurden, ist im Blinatumomab-Arm im Vergleich zum HC3-Arm höher.

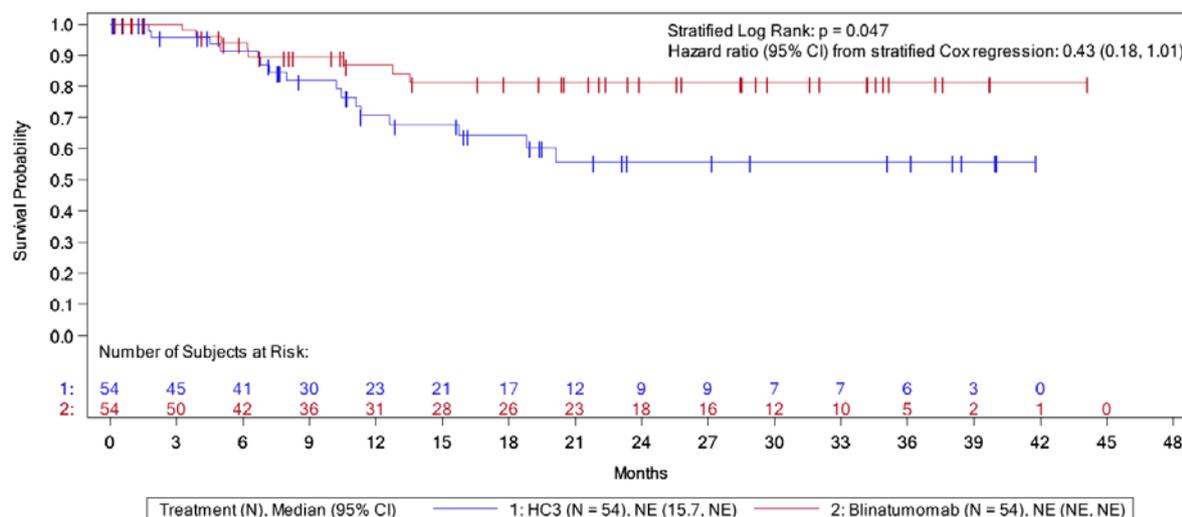


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ des FAS zum Datenschnitt 17.07.2019 der Studie 20120215 [3]

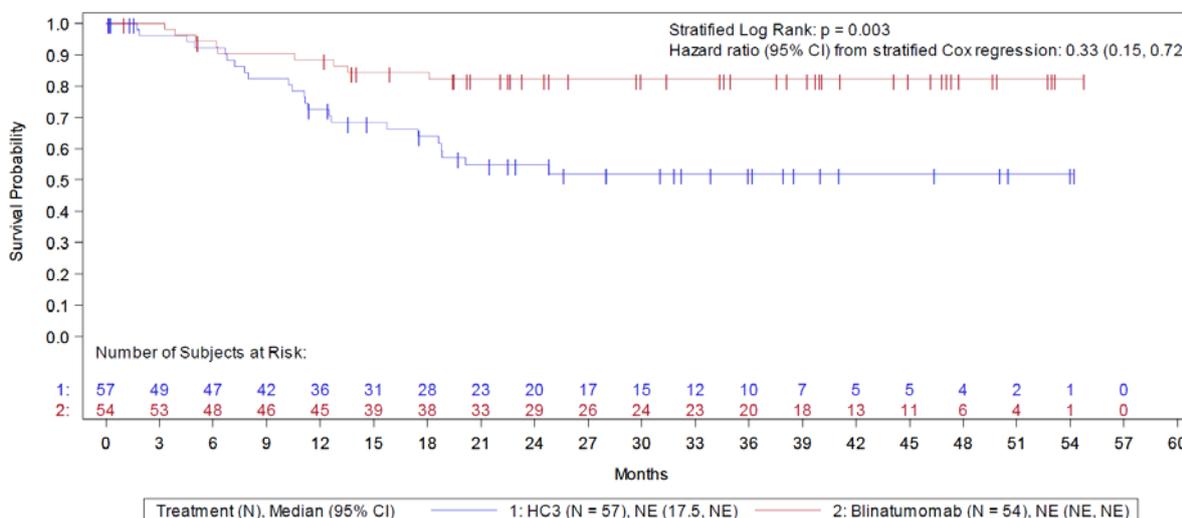


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ des FAS zum Datenschnitt 14.09.2020 der Studie 20120215 [3]

Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben

Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben liegen ausschließlich für den ersten Datenschnitt vor. Die Interaktionstests zeigten für keine der a priori definierten Subgruppen (siehe Tabelle 2) einen statistisch signifikanten Effekt ($p < 0,05$), weshalb kein Hinweis für eine Effektmodifikation vorliegt. Für den zweiten Datenschnitt sind seitens des pU keine Subgruppenanalysen eingereicht worden.

3.3 Morbidität

3.3.1 Ereignisfreies Überleben

Der Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ wird nachfolgend aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend für die vorliegende Nutzenbewertung berichtet. Für den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ der Studie 20120215 liegen Daten des FAS für den ersten Datenschnitt vom 17.07.2019 vor (siehe Tabelle 17). Die mediane Beobachtungsdauer für das EFS war im Blinatumomab-Arm im Vergleich zum HC3-Arm um ein Fünftel länger (23,4 Monate (min; max: 0,0; 44,1) vs. 19,4 Monate (0,0; 41,8)).

Bei 17 (31,5 %) von 54 Personen im Blinatumomab-Arm und bei 31 (57,4 %) von 54 Personen im HC3-Arm wurden Ereignisse berichtet. Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit wurde im Studienarm Blinatumomab nicht erreicht, im Studienarm HC3 lag sie bei 7,6 Monaten (95%-KI: [4,5; 12,7]). Das stratifizierte HR beträgt 0,33 (95%-KI: [0,18; 0,61]) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ($p < 0,001$, stratifizierter Log-Rank-Test).

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: FAS; bereinigter Datensatz)

Studie 20120215 Ereignisfreies Überleben ¹⁾	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 54
Beobachtungsdauer für das EFS, Monate ²⁾ Median [95%-KI]	23,4 [13,6; 29,7]	19,4 [10,7; 35,1]
Ereignisse ³⁾ , n (%)	17 (31,5)	31 (57,4)
Isoliertes Knochenmarksrezidiv	6 (11,1)	12 (22,2)
Tod jeglicher Ursache	4 (7,4)	2 (3,7)
M2-Knochenmark nach CR	4 (7,4)	12 (22,2)
Kombiniertes Knochenmarksrezidiv	2 (3,7)	0
ZNS extramedulläres Rezidiv	1 (1,9)	2 (3,7)
Extramedulläres Rezidiv an anderer Stelle	0	3 (5,6)
Zensiert, n (%)		
Lebend zum letzten Follow-up ⁴⁾	37 (68,5)	23 (42,6)
Ereignisfreie Zeit, Monate ¹⁾ Median [95%-KI]	n. e. [24,4; n. e.]	7,6 [4,5; 12,7]
Stratifiziertes HR [95%-KI] ⁵⁾ ; p-Wert (2-seitig) ⁶⁾	0,33 [0,18; 0,61]; $< 0,001$	
Ereignisfreies Überleben zu Studienmonat 6 ²⁾ , KM-Schätzer [95%-KI]	85,3 [71,6; 92,7]	55,7 [40,4; 68,6]
Ereignisfreies Überleben zu Studienmonat 12 ²⁾ , KM-Schätzer [95%-KI]	66,2 [50,1; 78,2]	38,4 [24,1; 52,5]
Ereignisfreies Überleben zu Studienmonat 18 ²⁾ , KM-Schätzer [95%-KI]	66,2 [50,1; 78,2]	32,5 [18,8; 46,9]

¹⁾ In den Studienunterlagen liegen zwei Auswertungen zum EFS vor (anhand vorläufig und endgültig bereinigtem Datensatz, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden: Datenschnitte) Die hier berichteten Effektschätzer basieren auf dem endgültig bereinigtem Datensatz und entsprechen denen aus dem Nutzendossier, Modul 4.

²⁾ Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.

³⁾ Ereignisse wie „Nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR“, „Sekundäres Malignom“ und „Testikuläres extramedulläres Rezidiv“ traten in keinem der beiden Studienarme auf.

⁴⁾ Alle lebenden Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

⁵⁾ HR berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Alter (1–9 Jahre vs. andere Altersklassen (< 1 Jahr und > 9 Jahre)) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2) als Stratifizierungsvariablen.

⁶⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; FAS: Full Analysis Set; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: Minimale Resterkrankung; n. e.: nicht erreicht; ZNS: Zentralnervensystem.

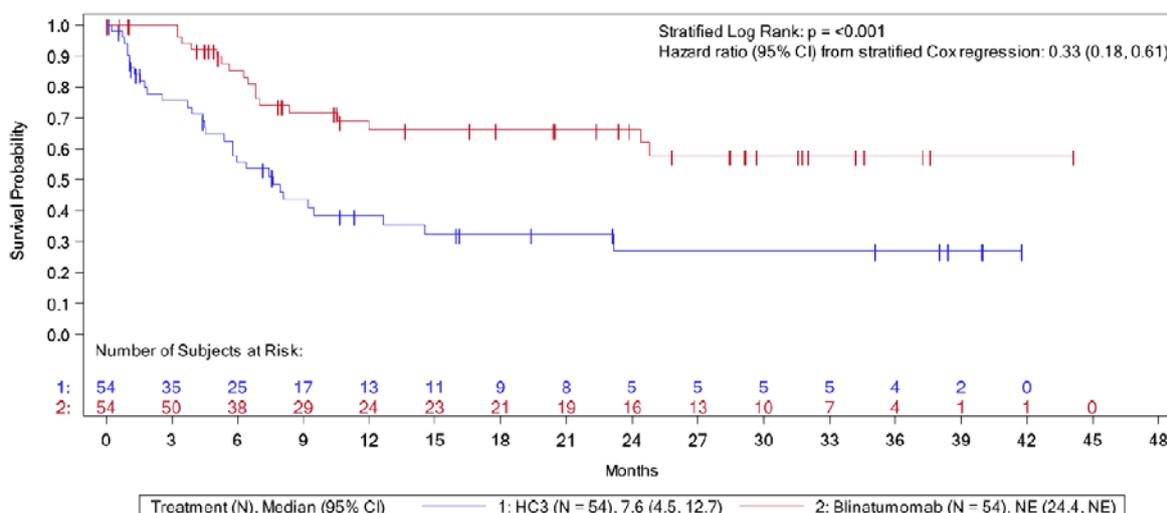


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ des FAS zum Datenschnitt 17.07.2019 der Studie 20120215 [3]

Sensitivitätsanalysen zum EFS

Die a priori definierte Sensitivitätsanalyse (siehe Kapitel 2.4) untersuchte die potentielle Verzerrung, die aufgrund der verschiedenen Zykluslängen zwischen den Studienarmen für den ersten Datenschnitt (17.07.2019) resultieren könnte. Hierfür wurden die EFS-Ereignisse und Zensierungen beider Studienarme dem Zeitpunkt zugeordnet, zu dem die Beurteilung im Blinatumomab-Studienarm geplant stattfinden sollte (primäre Analyse: tatsächlicher Beurteilungstag). Für Todesfälle wurde weiterhin das tatsächliche Sterbedatum verwendet. Die dargestellten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse und zeigen damit keinen Einfluss der unterschiedlichen Zykluslängen der Behandlungsarme (HR: 0,33 (95%-KI: [0,18; 0,62]), $p < 0,001$).

In einer zusätzlichen präspezifizierten Sensitivitätsanalyse wird die alloHSZT als zeitabhängige Kovariate in ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell für den ersten Datenschnitt (17.07.2019) aufgenommen (HR: 0,32 (95%-KI: [0,18; 0,58]), p-Wert: k. A.).

Subgruppenanalysen zum EFS

Subgruppenanalysen für den ersten Datenschnitt (17.07.2019) des primären Endpunkts (Interaktionstests) zeigten für keine der a priori definierten Subgruppen einen statistisch signifikanten Effekt ($p < 0,05$), weshalb kein Hinweis für eine Effektmodifikation vorliegt.

3.3.2 MRD-Remission

Der Endpunkt „MRD-Remission“ innerhalb eines Behandlungszyklus wird nachfolgend aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend für die vorliegende Nutzenbewertung berichtet. Für den Endpunkt „MRD-Remission“ der Studie 20120215 liegen Daten für den ersten Datenschnitt vom 17.07.2019 vor (siehe Tabelle 18). Aufgrund des unklaren und möglicherweise unterschiedlichen Bestimmungszeitpunkts der MRD-Remission in beiden Gruppen (laut Modul 4: 1,0 Monate für Blinatumomab vs. 0,26 Monate für HC3), ist die Ergebnissicherheit der Daten möglicherweise eingeschränkt (siehe auch Kapitel 2.3.2 MRD-Remission und 2.5 Verzerrungspotential).

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt „MRD-Remission“ innerhalb eines Behandlungszyklus in der Studie 20120215; Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: MRD Evaluable Set)

Studie 20120215 MRD-Remission	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 54
MRD-Remission gemäß PCR		
Anteil Personen mit verfügbarem MRD-Marker zu Baseline, N	49	48
Anteil Personen mit Ereignis (Leukämiezellen < 10 ⁻⁴), n (%)	44 (89,8)	26 (54,2)
RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	1,4 [1,1; 1,8]; 0,017	
MRD-Remission gemäß Durchflusszytometrie		
Anteil Personen mit verfügbarem MRD-Marker zu Baseline, N	53	53
Anteil Personen mit Ereignis (Leukämiezellen < 10 ⁻⁴), n (%)	48 (90,6)	32 (60,4)
RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	1,5 [1,1; 1,9]; 0,003	

¹⁾ A priori sollte die Auswertung gemäß CMH-Test erfolgen (siehe Kapitel 2.4). Die vom pU angegebenen Effektschätzer wurden jedoch mittels logistischem Regressionsmodell mit Logit Link mit Alter (1–9 Jahre vs. andere Altersklassen (< 1 Jahr und > 9 Jahre)) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10⁻³ vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10⁻³ vs. M2) als Stratifizierungsvariablen berechnet. P-Wert basierend auf RR.

Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

Subgruppenanalysen

Für die MRD-Remission wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

3.4 Lebensqualität

In der Studie 20120215 wurden keine Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

UE wurden laut Modul 4 in dem Zeitraum ab der ersten Dosis bzw. ab der ersten Infusion mit Blinatumomab oder HC3 bis 30 Tage nach der letzten Dosierung, falls keine alloHSZT durchgeführt wurde, oder bis 90 Tage nach der alloHSZT regelmäßig erfasst und dokumentiert. Im Studienprotokoll sind differierende Erhebungszeitpunkte und daraus resultierend differierende Beobachtungszeiträume angegeben (insbesondere für SUE, siehe Kapitel 2.3.3 Sicherheit sowie Tabelle 6), sodass unklar bleibt, welche (S)UE bzw. über welchen Zeitraum (S)UE erhoben oder berichtet wurden. Zur Analyse des Auftretens von UE wird das SAS herangezogen. Das SAS umfasst alle randomisierten Personen (N = 105), die eine vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden. Auswertungen liegen für den ersten Datenschnitt vom 17.07.2019 vor. UE wurden entsprechend der CTCAE (Version 4.03) erfasst und mittels MedDRA (Version 22.1) kodiert.

Zum Datenschnitt 17.07.2019 hatten 50 Personen (92,6 %) im Blinatumomab-Arm den Behandlungszyklus vollständig abgeschlossen. Die mediane Expositionsdauer (min; max) im Blinatumomab-Arm betrug 28 Tage (1; 29). Die Angaben des pU zur Beobachtungszeit der UE in Modul 4 beziehen sich auf einen Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem was zuerst auftrat. Laut Modul 4 wurden

alle 54 Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, über einen medianen Zeitraum (min; max) von 1,93 Monaten (0,2; 2,2) hinsichtlich des Auftretens von UE beobachtet, alle 51 Patientinnen und Patienten im HC3-Arm über einen Zeitraum von 1,18 Monaten (0,5; 1,5).

UE wurden bei allen Personen im Blinatumomab-Arm und bei 96,1 % der Personen im HC3-Arm berichtet. Schwere UE des Grades 3 oder höher traten bei 57,4 % der Personen in der Blinatumomab-Gruppe und bei 82,4 % in der HC3-Gruppe auf. SUE erlitten 24,1 % der Personen im Blinatumomab-Arm, 43,1 % im HC3-Arm (siehe Tabelle 19). In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Blinatumomab bei der Gesamtrate der schweren UE und SUE. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich dagegen bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Bei 2 Personen wurde die Therapie mit Blinatumomab aufgrund von UE abgebrochen. Auslöser hierfür waren bei einer Person eine Erkrankung des Nervensystems und bei einer weiteren Person das Auftreten von Krampfanfällen. Ein Therapieabbruch erfolgte für keine der mit HC3 behandelten Personen. Todesfälle aufgrund von UE traten in keinem der beiden Studienarme auf. Die Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE sind in den Abbildungen 6 bis 8 dargestellt.

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)

Studie 20120215 Nebenwirkungen	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 51		Blinatumomab vs. HC3
	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	
Personen mit mindestens einem ...					HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
UE	54 (100)	-	49 (96,1)	-	-
Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	31 (57,4)	1,70 [1,31; n. b.]	42 (82,4)	0,26 [0,16; 0,33]	0,41 [0,25; 0,67]; < 0,001
SUE	13 (24,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	22 (43,1)	n. b. [0,49; n. b.]	0,49 [0,24; 0,98]; 0,035
Therapieabbruch aufgrund von UE	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,17

¹⁾ Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.

²⁾ HR berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Alter (1–9 Jahre vs. andere Altersklassen (< 1 Jahr und > 9 Jahre)) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10^{-3} vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2) als Stratifizierungsvariablen.

³⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie 3; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bestimmbar; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

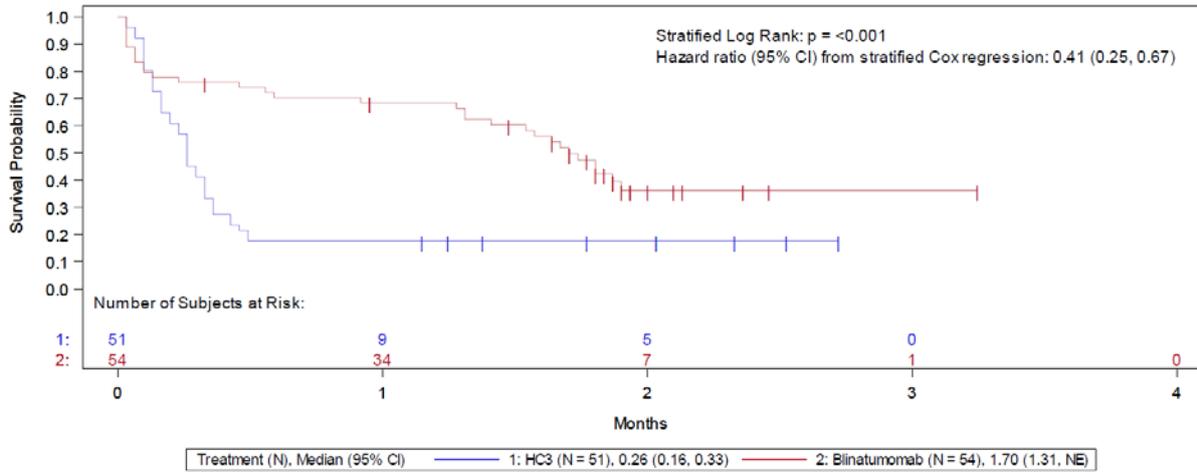


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ des SAS zum Datenschnitt 17.07.2019 der Studie 20120215

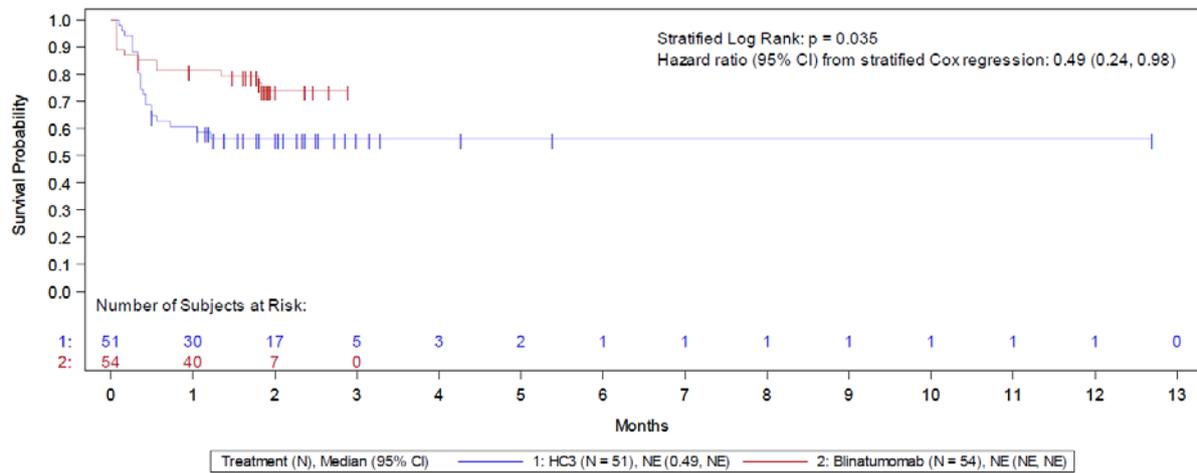


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE“ des SAS zum Datenschnitt 17.07.2019 der Studie 20120215

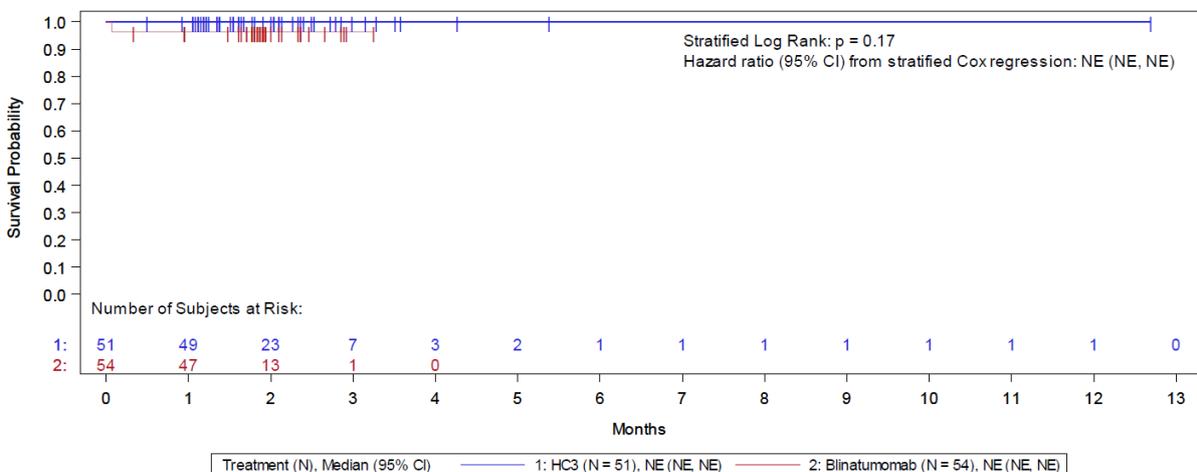


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte“ des SAS zum Datenschnitt 17.07.2019 der Studie 20120215

Sensitivitätsanalysen zu den unerwünschten Ereignissen

In der Post-hoc-Sensitivitätsanalyse der UE zur Berücksichtigung der Krankheitsprogression unter Ausschluss von Ereignissen der Krankheitsprogression zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Lediglich die Anzahl der Personen mit mindestens einem SUE verringerte sich im HC3-Arm von 22 auf 21 Personen (41,2 %), wobei der Effekt nicht mehr statistisch signifikant und somit nicht mehr zugunsten von Blinatumomab ausfiel (HR: 0,52 (95%-KI: [0,26; 1,04]); $p = 0,054$). Unklar ist, welche Ereignisse auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms als Krankheitsprogression subsummiert und ausgeschlossen wurden.

Subgruppenanalysen zu den unerwünschten Ereignissen

Aufgrund reduzierter Patientenzahlen erfolgte die Subgruppenanalyse für UE nach Therapiebeginn gemäß Zusatzinformation im SAP nur für Alter (28 Tage bis 23 Monate, 2–11 Jahre, 12–18 Jahre) und Geschlecht. Subgruppenanalysen unter Verwendung von Interaktionstermen liegen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nicht vor. Eine Darstellung der Subgruppen für das Alter und das Geschlecht erfolgte rein deskriptiv ohne Interaktionstestung.

3.5.1 Unerwünschte Ereignisse

UE, die mit einer Inzidenz von ≥ 10 % in der Studie 20120215 auftraten, sind in Tabelle 20 dargestellt.

Im Blinatumomab-Arm traten bei ≥ 25 % der Patientinnen und Patienten UE in den Systemorganklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (48/54 Personen (88,9 %); mehrheitlich „Fieber“), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (37/54 Personen (68,5 %); mehrheitlich „Übelkeit“ und „Erbrechen“), „Erkrankungen des Nervensystems“ (23/54 Personen (42,6 %); mehrheitlich „Kopfschmerzen“), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (19/54 Personen (35,2 %); mehrheitlich „Anämie“) sowie „Erkrankungen des Immunsystems“ (14/54 Personen (25,9 %); vorwiegend „Hypogammaglobulinämie“) auf.

Im HC3-Arm waren die entsprechenden Systemorganklassen, die als UE von ≥ 25 % der Patientinnen und Patienten berichtet wurden, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (38/51 Personen (74,5 %); mehrheitlich „Stomatitis“), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (38/51 Personen (74,5 %); darunter „Anämie“, „Neutropenie“, „Febrile Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“ mit einer Patienteninzidenz von > 25 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (18/51 Personen (35,3 %); mehrheitlich „Fieber“) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen“ (14/51 Personen (27,5 %)).

Somit war das Risiko für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR: 0,58 (95%-KI: [0,36; 0,93]); $p = 0,021$) einschließlich „Stomatitis“, für „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR: 0,31 [0,17; 0,55]; $p < 0,001$), einschließlich „Anämie“, „Neutropenie“, „Febrile Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“, sowie für „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (HR: 0,39 [0,16; 0,98]; $p = 0,039$) im Blinatumomab-Arm signifikant geringer als im Vergleichsarm. Unter HC3 bestand hingegen ein reduziertes Risiko im Vergleich zu Blinatumomab für „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR: 6,68 [3,62; 12,33]; $p < 0,001$), „Fieber“ (HR: 11,21 [4,98; 25,25]; $p < 0,001$), „Erkrankungen des Nervensystems“ (HR: 2,21 [1,09; 4,49]; $p = 0,026$) und „Erkrankungen des Immunsystems“ (HR: 4,38 [1,25; 15,30]; $p = 0,012$).

Tabelle 20: UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 20120215; Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)

Studie 20120215 UE (Inzidenz $\geq 10\%$)	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 51		Blinatumomab vs. HC3
	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (88,9)	0,07 [0,03; 0,07]	18 (35,3)	n. b. [1,48; n. b.]	6,68 [3,62; 12,33]; < 0,001
Fieber	44 (81,5)	0,07 [0,03; 0,07]	10 (19,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	11,21 [4,98; 25,25]; < 0,001
Schleimhautentzündung	9 (16,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,62 [0,50; 5,31]; 0,42
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (68,5)	1,57 [1,02; 1,70]	38 (74,5)	0,23 [0,16; 0,30]	0,58 [0,36; 0,93]; 0,021
Übelkeit	22 (40,7)	2,03 [1,67; n. b.]	9 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,19 [1,00; 4,78]; 0,042
Erbrechen	16 (29,6)	n. b. [1,93; n. b.]	11 (21,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,30 [0,60; 2,82]; 0,49
Diarhoe	11 (20,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	9 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,00 [0,41; 2,44]; 1,00
Stomatitis	10 (18,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	28 (54,9)	0,43 [0,26; n. b.]	0,18 [0,09; 0,39]; < 0,001
Abdominelle Schmerzen	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	11 (21,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,55 [0,21; 1,42]; 0,21
Verstopfungen	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	7 (13,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,57 [0,18; 1,80]; 0,33
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (42,6)	n. b. [1,77; n. b.]	16 (31,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,02 [0,54; 1,94]; 0,95
Erkrankungen des Nervensystems	23 (42,6)	n. b. [0,95; n. b.]	12 (23,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,21 [1,09; 4,49]; 0,026
Kopfschmerzen	19 (35,2)	n. b. [1,67; n. b.]	9 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,15 [0,97; 4,77]; 0,054
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	23 (42,6)	n. b. [1,61; n. b.]	13 (25,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,50 [0,75; 2,99]; 0,25
Hautausschlag	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,54 [0,45; 5,32]; 0,49
Rötung	6 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	2 (3,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,32 [0,46; 11,64]; 0,29
Juckreiz	6 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	5 (9,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,90 [0,27; 2,99]; 0,86

Studie 20120215 UE (Inzidenz ≥ 10 %)	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 51		Blinatumomab vs. HC3
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Median in Monaten¹⁾ [95%-KI]</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Median in Monaten¹⁾ [95%-KI]</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾; p-Wert³⁾</i>
Untersuchungen	21 (38,9)	n. b. [1,54; n. b.]	22 (43,1)	n. b. [0,39; n. b.]	0,87 [0,47; 1,60]; 0,62
Thrombozytenzahl verringert	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	8 (15,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,71 [0,26; 1,97]; 0,50
Alanin-Aminotransferase erhöht	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	7 (13,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,59 [0,17; 2,02]; 0,39
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (35,2)	n. b. [1,67; n. b.]	38 (74,5)	0,33 [0,26; 0,39]	0,31 [0,17; 0,55]; < 0,001
Anämie	12 (22,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	23 (45,1)	n. b. [0,39; n. b.]	0,37 [0,18; 0,77]; 0,005
Neutropenie	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	16 (31,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,26 [0,10; 0,72]; 0,006
Thrombozytopenie	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	13 (25,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,18 [0,05; 0,62]; 0,003
Febrile Neuropathie	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	13 (25,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,19 [0,05; 0,67]; 0,004
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (35,2)	n. b. [1,90; n. b.]	13 (25,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,58 [0,77; 3,23]; 0,21
Hypokaliämie	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	5 (9,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,33 [0,42; 4,26]; 0,63
Gefäßerkrankungen	16 (29,6)	n. b. [1,93; n. b.]	11 (21,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,27 [0,58; 2,78]; 0,54
Hypertonie	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,46 [0,42; 5,05]; 0,54
Hypotonie	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,45 [0,42; 5,04]; 0,54
Erkrankungen des Immunsystems	14 (25,9)	n. b. [2,10; n. b.]	3 (5,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	4,38 [1,25; 15,30]; 0,012
Hypogammaglobulinämie	6 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	2 (3,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,71 [0,54; 13,50]; 0,21
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (24,1)	n. b. [2,16; n. b.]	10 (19,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,02 [0,44; 2,37]; 0,95
Epistaxis	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	7 (13,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,50 [0,16; 1,62]; 0,24
Psychiatrische Erkrankungen	9 (16,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	5 (9,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,69 [0,56; 5,06]; 0,34
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (14,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	6 (11,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,02 [0,35; 2,97]; 0,97

Studie 20120215 UE (Inzidenz ≥ 10 %)	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 51		Blinatumomab vs. HC3
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Median in Monaten¹⁾ [95%-KI]</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Median in Monaten¹⁾ [95%-KI]</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾; p-Wert³⁾</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	14 (27,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,39 [0,16; 0,98]; 0,039
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	9 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,51 [0,17; 1,52]; 0,22
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	7 (13,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,40 [0,11; 1,40]; 0,14
Augenerkrankungen	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	9 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,29 [0,08; 1,06]; 0,047

¹⁾ Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.

²⁾ HR berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Alter (1–9 Jahre vs. andere Altersklassen (< 1 Jahr und > 9 Jahre)) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10^{-3} vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2) als Stratifizierungsvariablen.

³⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bestimmbar; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3.5.2 Schwere unerwünschte Ereignisse

Zu den UE Grad 3 oder höher mit einer Patienteninzidenz von 10 % oder mehr gehörten „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (15/54 Personen (27,8 %); mehrheitlich „Anämie“), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (10/54 Personen (18,5 %); mehrheitlich „Schleimhautentzündung“) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (6/54 Personen (11,1 %), überwiegend „Stomatitis“) in der Blinatumomab-Gruppe und „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“ (37/51 Personen (72,5 %); darunter „Anämie“, „Neutropenie“, „Febrile Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“ mit einer Patienteninzidenz von > 10 %) sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (17/51 Personen (33,3 %); mehrheitlich „Stomatitis“) im HC3-Arm.

„Neutropenie“ und „Febrile Neutropenie“ Grad 3 oder höher traten bei 9,3 bzw. 3,7 % der Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Blinatumomab auf. Im HC3-Arm lag der entsprechende Anteil deutlich höher bei 27,5 bzw. 25,5 %. Bei 10 von 54 Personen (18,5 %), die eine Behandlung mit Blinatumomab erhalten haben, traten „Infektionen“ des Grades 3 oder höher auf und bei 5 von 51 der Personen (9,8 %), die eine HC3 erhielten, traten „Infektionen“ des Grades 3 oder höher auf.

Das Risiko für schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“ (HR: 0,24 (95%-KI: [0,13; 0,45]); $p < 0,001$), einschließlich „Anämie“, „Neutropenie“, „Febrile Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“, sowie für schwere „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (HR: 0,24 [0,09; 0,62]; $p = 0,002$), einschließlich „Stomatitis“, trat unter der Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zur HC3 statistisch signifikant weniger häufig auf. Unter Blinatumomab wurde ein erhöhtes Risiko für schwere UE für „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR: 8,06 [1,03; 63,08]; $p = 0,018$) verzeichnet.

Tabelle 21: Schwere UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 20120215; Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)

Studie 20120215 UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 5\%$)	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 51		Blinatumomab vs. HC3
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (27,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	37 (72,5)	0,33 [0,26; 0,39]	0,24 [0,13; 0,45]; < 0,001
Anämie	8 (14,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	21 (41,2)	n. b. [0,43; n. b.]	0,24 [0,10; 0,57]; < 0,001
Neutropenie	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	14 (27,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,31 [0,11; 0,86]; 0,018
Thrombozytopenie	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	11 (21,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,28 [0,09; 0,89]; 0,022
Febrile Neuropathie	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	13 (25,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,13 [0,03; 0,58]; 0,002
Leukopenie	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,068
Untersuchungen	12 (22,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	15 (29,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,69 [0,32; 1,48]; 0,33
Thrombozytenzahl verringert	6 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	8 (15,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,61 [0,21; 1,77]; 0,36
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	2 (3,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,83 [0,33; 10,11]; 0,49
Weiße Blutkörperchen erniedrigt	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	3,82 [0,43; 34,20]; 0,20
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	5 (9,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,20 [0,02; 1,70]; 0,10
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	10 (18,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	8,06 [1,03; 63,08]; 0,018
Schleimhautentzündung	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,020
Fieber	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,11
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (18,5)	n. b. [2,00; n. b.]	5 (9,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,56 [0,53; 4,61]; 0,42
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	17 (33,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,24 [0,09; 0,62]; 0,002
Stomatitis	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	16 (31,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,14 [0,04; 0,48]; < 0,001
Gefäßerkrankungen	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	2 (3,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,92 [0,34; 10,86]; 0,45
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,12

Studie 20120215 UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 5\%$)	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 51		Blinatumomab vs. HC3
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,37 [0,07; 2,06]; 0,24
Aplasie	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,37 [0,07; 2,06]; 0,24
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	6 (11,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,31 [0,06; 1,56]; 0,14
Hypertransaminasämie	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,070
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,33 [0,03; 3,17]; 0,31
Epistaxis	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,092

¹⁾ Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensurierung, dividiert durch 30,5.

²⁾ HR berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Alter (1–9 Jahre vs. andere Altersklassen (< 1 Jahr und > 9 Jahre)) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10^{-3} vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2) als Stratifizierungsvariablen.

³⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bestimmbar; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3.5.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die SUE sind in Tabelle 22 dargestellt. Zusammenfassend zeigt sich für SUE ein erhöhtes Risiko für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ($p < 0,001$) und den Preferred Term „Febrile Neutropenie“ ($p = 0,002$) unter HC3 im Vergleich zu Blinatumomab. Die UE „Immunogenität“, „Tumorlyse-Syndrom“ und „Leukoenzephalopathie“ traten in beiden Studienarmen nicht auf und sind dementsprechend nachfolgend nicht gelistet.

Tabelle 22: SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)

Studie 20120215 SUE (Inzidenz $\geq 5\%$)	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 51		Blinatumomab vs. HC3
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erkrankungen des Nervensystems	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	4,82 [0,56; 41,74]; 0,12
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,61 [0,13; 2,75]; 0,51
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,30 [0,03; 2,87]; 0,27

Studie 20120215 SUE (Inzidenz $\geq 5\%$)	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 51		Blinatumomab vs. HC3
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	13 (25,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; < 0,001
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	9 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,002
Neutropenie	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,077

¹⁾ Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.

²⁾ HR berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Alter (1–9 Jahre vs. andere Altersklassen (< 1 Jahr und > 9 Jahre)) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10^{-3} vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2) als Stratifizierungsvariablen.

³⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bestimmbar; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

3.5.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Die UE, die zum Therapieabbruch führten, sind in Tabelle 23 dargestellt. Bei keiner Person im HC3-Arm und bei 2 Personen im Blinatumomab-Arm erfolgte ein Therapieabbruch aufgrund von UE. Beiden Fällen lag eine Erkrankung des Nervensystems zugrunde. Effektschätzer wurden nicht mitgeliefert.

Tabelle 23: UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019 (Analysepopulation: SAS)

Studie 20120215 UE, die zum Therapieabbruch führten	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 51		Blinatumomab vs. HC3
MedDRA-Systemorganklasse	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,7)	k. A.	0	k. A.	k. A.; 0,17

¹⁾ Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.

²⁾ HR berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Alter (1–9 Jahre vs. andere Altersklassen (< 1 Jahr und > 9 Jahre)) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10^{-3} vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2) als Stratifizierungsvariablen.

³⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; k. A. keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRD: Minimale Resterkrankung; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3.5.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 24 dargestellt. Zusammenfassend zeigt sich für UE von besonderem Interesse ein erhöhtes Risiko für „Infusionsreaktionen“ (HR: 18,37 (95%-KI: [5,62; 60,00]); $p < 0,001$) und „Neurologische Ereignisse“ (HR: 1,98 [1,04; 3,78]; $p = 0,037$) unter Blinatumomab, während in der HC3-Gruppe ein erhöhtes Risiko für „Neutropenien“ (HR: 0,36 [0,18; 0,71]; $p = 0,002$) sowie „Erhöhte Leberwerte“ (HR: 0,39 [0,16; 0,96]; $p = 0,033$) bestand. Die UE „Immuno-genität“, „Tumorlyse-Syndrom“ und „Leukoenzephalopathie“ traten in beiden Studienarmen nicht auf. Zu den in SAP-Version 1.0 präspezifizierten UE von besonderem Interesse „Lymphopenie“, „Knochenmarkstoxizität (Zytopenien)“, „Hepatotoxizität“, „Nephrotoxizität“ und „QT-Verlängerung“ liegen keine weiteren Angaben in den Studienunterlagen vor; „Pankreatitis“ war in Version 1.0 noch nicht als UE von besonderem Interesse festgelegt.

Tabelle 24: UE von besonderem Interesse in der Studie 20120215, Datenschnitt 17.07.2019
(Analysepopulation: SAS)

Studie 20120215 UE von besonderem Interesse	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 51		Blinatumomab vs. HC3
	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Tagen ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis, n (%)	Median in Tagen ¹⁾ [95%-KI]	
Kapillarleck-Syndrom	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,32
Zytokin-Freisetzungssyndrom	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,27 [0,21; 25,15]; 0,49
Erniedrigte Immunglobulinwerte	9 (16,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	6 (11,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,37 [0,49; 3,86]; 0,55
Erhöhte Leberwerte	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	15 (29,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,39 [0,16; 0,96]; 0,033
Embolische und thrombotische Ereignisse	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,037
Infektionen	23 (42,6)	n. b. [1,77; n. b.]	16 (31,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,02 [0,54; 1,94]; 0,95
Infusionsreaktionen ohne Berück- sichtigung der Infusionsdauer	37 (68,5)	0,07 [0,03; 0,07]	4 (7,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	18,37 [5,62; 60,00]; < 0,001
Medikationsfehler	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,34
Neurologische Ereignisse	26 (48,1)	n. b. [0,20; n. b.]	15 (29,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,98 [1,04; 3,78]; 0,037
Neutropenie und febrile Neutropenie	12 (22,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	28 (54,9)	0,49 [0,36; n. b.]	0,36 [0,18; 0,71]; 0,002
Pankreatitis	0	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,31

¹⁾ Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensurierung, dividiert durch 30,5.

²⁾ HR berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Alter (1–9 Jahre vs. andere Altersklassen (< 1 Jahr und > 9 Jahre)) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10^{-3} vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2) als Stratifizierungsvariablen.

³⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bestimmbar; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

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 als Monotherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-), CD19-positiven (CD19+) B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie umfasst [2]. Blinatumomab unterhält eine Zulassung 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. Die Erteilung der Zulassung durch die EMA erfolgte am 20.05.2021 [7].

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Blinatumomab basiert auf der noch laufenden, randomisiert-kontrollierten offenen Phase-III-Zulassungsstudie 20120215, in die Patientinnen und Patienten mit Ph- Hochrisiko-B-Vorläufer-ALL im ersten Rezidiv nach zweiter Konsolidierung nach Induktion gemäß IntReALL-Behandlungsleitlinien im Alter von > 28 Tage und < 18 Jahre eingeschlossen wurden. Aufgrund der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wird von einer Übertragbarkeit der Studienpopulation auf die Zulassungspopulation ausgegangen. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 28 µg/Tag für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg und 15 µg/m²/Tag (darf 28 µg/Tag nicht überschreiten) für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 45 kg [2]. Für die Studie 20120215 wird von einer zulassungskonformen Behandlung ausgegangen. Aus diesen Gründen ist von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.2 Design und Methodik der Studie

Für die noch laufende Studie 20120215 wurde die Patientenaufnahme nach Empfehlung des DMC frühzeitig im August 2019 beendet, nachdem die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse am 17.07.2019 (erster Datenschnitt) die Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den primären Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ belegte.

Die Studie 201202151 ist eine noch laufende, internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL. Zunächst wurden alle Patientinnen und Patienten mit einer Induktionstherapie von 2 Zyklen HC gemäß IntReALL-Behandlungsleitlinien behandelt. Daraufhin wurden die Patientinnen und Patienten zum Ende der 2 Zyklen HC nach Alter und Knochenmark-/MRD-Status im Verhältnis von 1:1 stratifiziert auf die beiden Studienarme randomisiert. Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten Blinatumomab als kontinuierliche intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 4 Wochen (Anwendung von einem Zyklus), während die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm HC3 für eine Woche mit einer sich anschließenden 3-wöchigen behandlungsfreien Zeit erhielten (Anwendung von einem Zyklus). Pädiatrische Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss der Konsolidierungstherapie in einem beliebigen Behandlungsarm eine zytomorphologische zweite CR (M1-Knochenmark entsprechend < 5 % Blasten) erreichen, sollten eine alloHSZT erhalten. Die Studie gliederte sich in eine maximal 3-wöchige Screening-Phase (Prüfung der Einschlusskriterien), die eigentliche Behandlungsphase mit einer von der Länge der jeweiligen

Therapiezyklen abhängigen Dauer und ein Sicherheits-Follow-up nach der letzten Dosierung als Voraussetzung für eine alloHSZT, das innerhalb von 7 Tagen vor der alloHSZT stattfand. 6 Personen, die in die HC3-Gruppe randomisiert wurden, erhielten nach der HC3 und vor der alloHSZT wegen Rezidiv bzw. Refraktärität zusätzlich Blinatumomab. In der Studie war kein geplantes und regelhaftes Cross-over aus dem Vergleichsarm zu Blinatumomab vorgesehen. Unter dem Gesichtspunkt der Bewertung einer Therapiestrategie (Treatment Policy Strategy) wird die Ergebnissicherheit durch die der HC3 nachfolgenden Behandlung mit Blinatumomab für die Wirksamkeitsendpunkte „Gesamtüberleben“ und „Ereignisfreies Überleben“ nicht als eingeschränkt bewertet. Dies gilt ebenso für die nach einer alloHSZT verabreichten weiteren Anti-Krebsfolgetherapien inklusive der weiteren 7 Patientinnen und Patienten, die Blinatumomab erhielten. 3 Personen, die bei der Randomisierung in den HC3-Arm zugeteilt waren, erhielten keine HC3-Behandlung. Die Gründe dafür sind unklar; ebenso, ob diese Personen Blinatumomab oder eine andere Therapie erhielten. Nach der Konsolidierungsphase erfolgte für Patientinnen und Patienten, die eine alloHSZT erhielten, ein Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up von 12 Monaten ab durchgeführter alloHSZT sowie ein noch laufendes Langzeit-Follow-up; dieses wird solange fortgesetzt, bis die letzte in die Studie aufgenommene Person für 36 Monate nach alloHSZT nachbeobachtet wurde oder gestorben ist, je nachdem, was zuerst eintritt.

4.3 Mortalität

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie 20120215 für die beiden Datenschnitte 17.07.2019 und 14.09.2020 berücksichtigt, wobei der letztgenannte Datenschnitt von der EMA gefordert wurde.

Zum zweiten, aufgrund der längeren Beobachtungszeit relevanteren Datenschnitt umfasste das FAS 54 Personen im Blinatumomab-Arm und 57 im HC3-Arm. Die mediane Beobachtungsdauer (min; max) für das Gesamtüberleben war im Blinatumomab-Arm im Vergleich zum HC3-Arm etwas länger (34,4 Monate (1,0; 54,8) vs. 31,0 Monate (0,1; 54,2)). In diesem Zeitraum sind 9 Personen (16,7 %) im Blinatumomab-Arm und 23 (40,4 %) im HC3-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das stratifizierte HR beträgt 0,33 (95%-KI: [0,15; 0,72]) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ($p = 0,003$).

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

In der Studie 20120215 zeigte sich bei hohem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben von Blinatumomab im Vergleich zur HC3-Therapie.

Allerdings ist laut Studienunterlagen eine längere Erhebung des Überlebensstatus (d. h. über die Konsolidierungsphase hinaus) nur für diejenigen Patientinnen und Patienten vorgesehen, die eine alloHSZT erhielten. Inwieweit der Überlebensstatus für diejenigen Person, die keine alloHSZT erhielten (6 im Blinatumomab-Arm, 8 im HC3-Arm) über diesen Zeitraum hinaus, ggf. anhand der Sicherheitsdaten, erhoben bzw. für die Bewertung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ herangezogen wurde, ist nicht beschrieben und bleibt daher unklar. Auch anhand der in den Kaplan-Meier-Kurven abgebildeten frühen Zensierungen (bis zu Monat 3) lässt sich dieser Sachverhalt nicht abschließend klären. Die Überlebenskurven zum zweiten Datenschnitt könnten jedoch im Blinatumomab-Arm darauf hinweisen, dass der Überlebensstatus der Patientinnen und Patienten ohne eine auf die Konsolidierung nachfolgende alloHSZT über die Konsolidierungsphase hinaus erfasst wurde.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU mit dem primären Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ sowie „MRD-Remission“, „Kumulative Rezidivinzidenz“ und „Rate an alloHSZT in CR“ Endpunkte vor, deren Patientenrelevanz und/oder Operationalisierung bzw. Validität als unklar und/oder nicht gegeben bewertet wurden (siehe Kapitel 2.3.2). „Ereignisfreies Überleben“ und „MRD-Remission“ wurden jedoch aufgrund fraglicher Patientenrelevanz bzw. der klinischen Bedeutung und des Stellenwerts in der Therapiesteuerung ergänzend in der Nutzenbewertung herangezogen (Ergebnisse siehe Kapitel 3.3.1 und 3.3.2). Ebenso wie beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist laut Studienunterlagen eine längere Erhebung des Krankheitsstatus (d. h. über die Konsolidierungsphase hinaus) nur für Patientinnen und Patienten mit anschließender alloHSZT vorgesehen. Inwieweit für Patientinnen und Patienten, die keine alloHSZT erhielten (6 im Blinatumomab-Arm, 8 im HC3-Arm), dadurch frühzeitig ein den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ definierendes Ereignis eingetreten ist und diese Patientinnen und Patienten somit noch erfasst sind, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor und lässt sich aus den Kaplan-Meier-Kurven nicht ablesen. Aus diesem und weiteren Gründen liegt beim Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ ein hohes Verzerrungspotential vor (siehe Kapitel 2.5 Verzerrungspotential)

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ liegen für die Nutzenbewertung zur Studie 20120215 keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

4.5 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie 20120215 nicht erhoben.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität sind keine Daten der Studie 20120215 verfügbar.

4.6 Sicherheit

Die Angaben des pU zur Beobachtungszeit der UE in Modul 4 beziehen sich auf einen Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem was zuerst auftrat. Im Studienprotokoll sind differierende Erhebungszeitpunkte und daraus resultierend differierende Beobachtungszeiträume angegeben (insbesondere für SUE, siehe Kapitel 2.3.3 Sicherheit sowie Tabelle 6), sodass unklar bleibt, welche (S)UE bzw. über welchen Zeitraum (S)UE erhoben oder berichtet wurden. Anhand der im Ergebnisteil dargestellten Kaplan-Meier-Kurven zu den UE könnte vermutet werden, dass sich die Angaben nur auf einen Zeitraum bis 30 Tage nach jeweiligem Behandlungsende beziehen (insgesamte Beobachtung im Median 1,93 Monate im Blinatumomab-Arm und 1,18 Monate im HC3-Arm). Aufgrund der Art der Ereigniszeitanalyse bis zum ersten Ereignis lässt sich dies jedoch anhand der Kurven nicht abschließend einschätzen.

Auf dieser Datengrundlage zeigte sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Blinatumomab bei der Gesamtrate der schweren UE und SUE. Im Blinatumomab-Arm war das Risiko hauptsächlich sowohl für UE und als auch schwere UE bezüglich „Erkrankungen des

Gastrointestinaltrakts“ (HR: 0,58 (95%-KI: [0,36; 0,93]) bzw. 0,24 [0,09; 0,62]), insbesondere „Stomatitis“, nicht jedoch „Übelkeit“, und ebenso für „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR: 0,31 [0,17; 0,55] bzw. 0,24 [0,13; 0,45]) signifikant geringer als im HC3-Vergleichsarm. Unter Blinatumomab hingegen bestand ein statisch signifikant erhöhtes Risiko von UE und schweren UE im Vergleich zu HC3 für „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, insbesondere „Fieber“ und „Schleimhautentzündung“ (HR: 11,21 [4,98; 25,25] bzw. 8,06 [1,03; 63,08]).

Hinsichtlich der UE-Gesamtraten ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen, welche post hoc für das Nutzendossier, Modul 4, ausgewertet wurden [3], liegen keine Angaben zu den ausgeschlossenen Progressionstermen (verwendete Preferred Terms) inkl. der gewählten Operationalisierung vor. In der Post-hoc-Sensitivitätsanalyse der UE zur Berücksichtigung der Krankheitsprogression unter Ausschluss der vom pU gewählten Ereignisse der Krankheitsprogression zeigten sich zwar meist vergleichbare Ergebnisse. Aber bei Personen mit mindestens einem SUE war der Effekt nicht mehr statistisch signifikant und somit nicht mehr zugunsten von Blinatumomab (HR: 0,52 [0,26; 1,04]; $p = 0,054$). Unklar bleibt somit, welche Ereignisse auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms als Krankheitsprogression vom pU subsummiert und ausgeschlossen wurden und ob sich bei Auswahl anderer Ereignisse weitere Ergebnisse verändern würden. Somit bleibt offen, ob allgemein unter den UE ein möglicherweise nicht unwesentlicher Anteil, und ggf. höherer Anteil im Vergleichsarm, von Progressionsereignissen der Grunderkrankung erfasst worden sind.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Auf Grundlage der in den Studienunterlagen bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Erfassung und des in Modul 4 angegebenen relativ kurzen Beobachtungszeitraums für die Sicherheitsdaten von im Median 1,93 Monaten im Blinatumomab-Arm und 1,18 Monaten im HC3-Arm zeigte sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Blinatumomab bei der Gesamtrate der schweren UE und SUE. Allerdings bestand unter Blinatumomab bei der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, insbesondere bei den Preferred Terms „Fieber“ und „Schleimhautentzündung“, ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko von UE und schweren UE im Vergleich zur HC3-Therapie.

Unklar bleibt auch, welche Ereignisse auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms als Krankheitsprogression vom pU subsummiert und ausgeschlossen wurden und ob sich bei Auswahl anderer Ereignisse weitere Ergebnisse wie bei den SUE verändern würden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Blincyto (Wirkstoff: Blinatumomab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28.05.2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Blinatumomab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Zudem sind für die Behandlung der Kinder und Jugendlichen die Anforderungen entsprechend der Richtlinie zur Kinderonkologie zu beachten.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pU Schulungsmaterial für Ärzte, Apotheker, medizinisches Fachpersonal und Patienten/Pflegepersonen sowie eine Patientenerinnerungskarte zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Hinweise zur Verabreichung von Blincyto und zu neurologischen Ereignissen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Blinatumomab (BLINCYTO®) ist für diese Erweiterung des Anwendungsgebiets zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-), CD19-positiven (CD19+) B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Die Nutzenbewertung von Blinatumomab basiert auf der anwendungsgebietserweiternden Studie 20120215. Es handelt sich bei der Studie 20120215 um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL. Nach einer für alle Patientinnen und Patienten erfolgten Induktionstherapie wurde mit der Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber einer Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC3) untersucht.

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

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den Kapiteln 2.3–2.5 und 3.2–3.5 der Nutzenbewertung; einschließlich der nur ergänzend dargestellten Endpunkte „Ereignisfreies Überleben“ und „MRD-Remission“.

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aus Studie 20120215

Studie 20120215 Zusammenfassung	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 54		Blinatumomab vs. HC3 HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾	Effekt
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)		
Gesamtüberleben						
DS 17.07.2019	54	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (14,8)	54	n. e. [15,7; n. e.]; 16 (29,6)	0,43 [0,18; 1,01]; 0,047 ⁴⁾	↑
DS 14.09.2020	54	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (16,7)	57 ³⁾	n. e. [17,5; n. e.]; 23 (40,4)	0,33 [0,15; 0,72]; 0,003 ⁵⁾	↑
Sicherheit⁶⁾						
DS 17.07.2019						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	54	1,70 [1,31; n. b.] 31 (57,4)	51 ⁷⁾	0,26 [0,16; 0,33]; 42 (82,4)	0,41 [0,25; 0,67]; < 0,001	↑
SUE	54	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (24,1)	51 ⁷⁾	n. e. [0,49; n. e.]; 22 (43,1)	0,49 [0,24; 0,98]; 0,035	↑
Therapieabbruch aufgrund von UE	54	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (3,7)	51 ⁷⁾	n. e. [n. e.; n. e.]; 0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]; 0,17	↑

Studie 20120215 Zusammenfassung	Blinatumomab N = 54		HC3 N = 54		Blinatumomab vs. HC3	Effekt
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾	
UE von besonderem Interesse	54		51 ⁷⁾			
Kapillarleck-Syndrom		n. b. [n. b.; n. b.]; 0 (0,0)		n. b. [n. b.; n. b.]; 1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,32	↑
Zytokin- Freisetzungssyndrom		n. b. [n. b.; n. b.]; 2 (3,7)		n. b. [n. b.; n. b.]; 1 (2,0)	2,27 [0,21; 25,15]; 0,49	↑
Erniedrigte Immunglobulinwerte		n. b. [n. b.; n. b.]; 9 (16,7)		n. b. [n. b.; n. b.]; 6 (11,8)	1,37 [0,49; 3,86]; 0,55	↑
Erhöhte Leberwerte		n. b. [n. b.; n. b.]; 7 (13,0)		n. b. [n. b.; n. b.]; 15 (29,4)	0,39 [0,16; 0,96]; 0,033	↑
Embolische und throm- botische Ereignisse		n. b. [n. b.; n. b.]; 4 (7,4)		n. b. [n. b.; n. b.]; 0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,037	↑
Infektionen		n. b. [1,77; n. b.]; 23 (42,6)		n. b. [n. b.; n. b.]; 16 (31,4)	1,02 [0,54; 1,94]; 0,95	↑
Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer		0,07 [0,03; 0,07]; 37 (68,5)		n. b. [n. b.; n. b.]; 4 (7,8)	18,4 [5,62; 60,00]; < 0,001	↑
Medikationsfehler		n. b. [n. b.; n. b.]; 1 (1,9)		n. b. [n. b.; n. b.]; 0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,34	↑
Neurologische Ereignisse		n. b. [0,20; n. b.]; 26 (48,1)		n. b. [n. b.; n. b.]; 15 (29,4)	1,98 [1,04; 3,78]; 0,037	↑
Neutropenie und febrile Neutropenie		n. b. [n. b.; n. b.]; 12 (22,2)		0,49 [0,36; n. b.]; 28 (54,9)	0,36 [0,18; 0,71]; 0,002	↑
Pankreatitis		n. b. [n. b.; n. b.]; 0 (0,0)		n. b. [n. b.; n. b.]; 1 (2,0)	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,31	↑

¹⁾ HR berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Alter (1–9 Jahre vs. andere Altersklassen (< 1 Jahr und > 9 Jahre)) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10⁻³ vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10⁻³ vs. M2) als Stratifizierungsvariablen.

²⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

³⁾ Im HC3-Arm befinden sich zum Zeitpunkt des zweiten DS 3 Personen mehr im Studienarm als zum ersten DS. Es wird davon ausgegangen, dass zwischen dem ersten DS 17.07.2019 und dem vorzeitigen Rekrutierungsstopp nach Empfehlung des DMC im August 2019 noch 3 Personen in den HC3-Arm aufgenommen wurden.

⁴⁾ Der zum stratifizierten Cox-Regressionsmodell gehörige p-Wert beträgt 0,053; für die statistische Signifikanz der Überlebenszeitanalyse ist der stratifizierte Log-Rank-Test maßgeblich (p = 0,047).

⁵⁾ Der zum stratifizierten Cox-Regressionsmodell gehörige p-Wert beträgt 0,005; für die statistische Signifikanz der Überlebenszeitanalyse ist der stratifizierte Log-Rank-Test maßgeblich (p = 0,003).

⁶⁾ Laut Angaben aus Modul 4 liegt der Beobachtung der Sicherheitsdaten ein Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie zugrunde, je nachdem was zuerst auftrat. Für den Blinatumomab-Arm beträgt dieser Zeitraum 1,93 Monate, für den HC3-Arm 1,18 Monate.

⁷⁾ Das SAS umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden (Blinatumomab: n = 54; HC3: n = 51).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMC: Data Monitoring Committee; DS: Datenschnitt; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreicht; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Amgen.** 20120215; Clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
2. **Amgen.** BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 06.2021. Berlin (GER). [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 E: Blinatumomab, Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 19.07.2021.
4. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 G Anhang: Blinatumomab, Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 19.07.2021.
5. **Bader P, Kreyenberg H, Henze GHR, Eckert C, Reising M, Willasch A, et al.** Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(3):377-384.
6. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Akute lymphatische Leukämie (ALL); Leitlinie [online]. 07.2020. DGHO; 2020. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_@guideline/html/index.html.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Blincyto (Blinatumomab): European public assessment report EMEA/H/C/003731/II/0030 [online]. 15.10.2020. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. **Paganin M, Zecca M, Fabbri G, Polato K, Biondi A, Rizzari C, et al.** Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22(12):2193-2200.
9. **Pulsipher MA, Carlson C, Langholz B, Wall DA, Schultz KR, Bunin N, et al.** IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant defines very low- and very high-risk ALL patients. *Blood* 2015;125(22):3501-3508.