Blinatumomab
(B-ALL, rezidiviert oder refraktär)

Addendum zum Projekt A26-57
(Dossierbewertung)

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-122 Version: 1.0 Stand: 30.10.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2391

DOI: 10.60584/A26-122

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Blinatumomab (B-ALL, rezidiviert oder refraktär) – Addendum zum Projekt A26-57

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.10.2026

Interne Projektnummer

A26-122

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-122

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (B-ALL, rezidiviert oder refraktär); Addendum zum Projekt A26-57 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-122.

Schlagwörter

Blinatumomab, Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie, Nutzenbewertung, NCT02013167

Keywords

Blinatumomab, Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Benefit Assessment, NCT02013167

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Birte Jeiler
- Ivona Djuric
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Anke Schulz

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis v
Abbildungsverzeichnis vi
Abkürzungsverzeichnis vii
1 Hintergrund 1
2 Bewertung 2
2.1 Bewertung der Studie TOWER 3
2.1.1 Studiencharakteristika 3
2.1.2 Ergebnisse 14
2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte 14
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial 21
2.1.2.3 Ergebnisse 22
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 25
2.2 Zusammenfassung 26
3 Literatur 27
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie TOWER 29
A.1 Gesamtüberleben 29
A.2 Scheitern des kurativen Therapieansatzes 31
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen 32

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie 5
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie 6
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie 8
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie 13
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie 15
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie 21
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie 23
Tabelle 8: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie 33
Tabelle 9: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie 36
Tabelle 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie 37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TOWER; primärer Datenschnitt (04.01.2016) 29
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TOWER; finaler Datenschnitt (14.03.2017) 29
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie 20180138; Follow-up-Datenschnitt (07.09.2020) 30
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben) der Studie TOWER; primärer Datenschnitt (04.01.2016) 31
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben) der Studie TOWER; finaler Datenschnitt (14.03.2017) 31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALLSS	Acute Lymphoblastic Leukaemia Symptom Scale
CAR-T	Chimeric Antigen-Receptor T-Cells (chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen)
$CD19^+$	Cluster-of-Differentiation-19-positiv
CR	komplette Remission
CRh	komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung
CRi	komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMC	Data Monitoring Commitee
ECOG-PS	European Cooperative Oncology Group-Performance Status
EFS	ereignisfreies Überleben
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
FLAG	Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulocyte-Colony Stimulating Factor G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDMTX	High-Dose Methotrexat (Hochdosis-Methotrexat)
HiDAC	High-Dose Cytarabin (Hochdosis-Cytarabin)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
Ph^-	Philadelphia-Chromosom-negativ
Ph^+	Philadelphia-Chromosom-positiv
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.10.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-57 (Blinatumomab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2-5]:

- Auswertung der Studie TOWER
- Berücksichtigung der nachgereichten Informationen zur von der EMA geforderten Beobachtungsstudie (TOWER Follow-up-Studie 20180138)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem GBA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

2 Bewertung

Die Dossierbewertung A26-57 [1] umfasst auf Basis der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA 2 Fragestellungen. Fragestellung 1 betrifft die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab als Monotherapie im Vergleich mit einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Kombinationstherapien (Benennung mehrerer Chemotherapie-Regime) und einer Monotherapie mit Imatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph^+), Cluster-of-Differentiation-19-positiver ($CD19^+$), rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), bei denen die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen ist und die keine alternativen Behandlungsoptionen haben. Fragestellung 2 betrifft die Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab als Monotherapie im Vergleich mit einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Kombinationstherapien (Benennung mehrerer Chemotherapie-Regime) und Monotherapien (Tisagenlecleucel und Brexucabtagen autoleucel) als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph^-), $CD19^+$, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL.

Der pU weicht für beide Fragestellungen von der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Für Fragestellung 1 legt der pU weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie noch gegenüber der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignete Daten für die Nutzenbewertung vor. Für Fragestellung 2 legt er die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) TOWER zum Vergleich von Blinatumomab mit 4 Chemotherapie-Regimen nach Auswahl durch die Prüfärztin / den Prüfarzt vor. Die Abweichungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA sind nicht sachgerecht. Die Studie TOWER wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine detaillierte Begründung findet sich in der Dossierbewertung A26-57 [1].

In Modul 4 A hat der pU die Ergebnisse der präspezifizierten primären Analyse der Studie TOWER (primärer Datenschnitt vom 04.01.2016) dargestellt [2]. Ergänzend führt er im Anhang 4 G von Modul 4 A die Ergebnisse der Analyse zum Studienende (finaler Datenschnitt vom 14.03.2017) auf [2]. Aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab, die sich zum primären Datenschnitt im Endpunkt Gesamtüberleben zeigte, wurde die Studie TOWER nach einer Empfehlung des externen unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) vom 28.01.2016 frühzeitig beendet. Die geplante Langzeitnachbeobachtung zur Erhebung des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens (EFS) nach Behandlungsende wurde ebenfalls vorzeitig abgebrochen.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens hat die EMA den pU aufgefordert, die Nachbeobachtung in der Studie TOWER wieder aufzunehmen, um weiter Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu erheben [6]. Die entsprechende Datenerhebung zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen wurden im Rahmen einer neu angesetzten Beobachtungsstudie

20180138 durchgeführt. Die Auswertungen der Langzeitnachbeobachtung zur Studie TOWER im Rahmen der Studie 20180138 hat der pU jedoch nicht im Dossier für die Nutzenbewertung vorgelegt. Vielmehr hat er sie in seinem Dossier in der Informationsbeschaffung aufgrund des Studientyps (keine RCT) ausgeschlossen. Dies ist insofern nicht sachgerecht, da es sich um die Langzeitbeobachtung der RCT TOWER handelt. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der pU die Studienunterlagen zur Beobachtungsstudie 20180138 nachgereicht [4,5].

Im Folgenden wird auftragsgemäß die Studie TOWER unter Berücksichtigung der im Nachgang der mündlichen Anhörung durch den pU vorgelegten Auswertungen zur Beobachtungsstudie 20180138 (Follow-up-Studie zur Studie TOWER) bewertet. Da die Therapie im Vergleichsarm der Studie TOWER nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, liegen weiterhin keine geeigneten Daten zum Vergleich von Blinatumomab mit der vom GBA festgelegten Vergleichstherapie vor.

2.1 Bewertung der Studie TOWER

2.1.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der vom pU eingeschlossenen Studie TOWER einschließlich Angaben zu Studiendesign und Intervention findet sich in der Dossierbewertung A26-57 [1].

Datenschnitte

Die Studie TOWER ist abgeschlossen und es liegen 2 Datenschnitte vor. Darüber hinaus liegt für die Beobachtungsstudie 20180138 (Follow-up-Studie zur Studie TOWER) ein Datenschnitt vor:

- primärer Datenschnitt (04.01.2016): präspezifizierte Interimsanalyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben nach 248 (75 %) der erwarteten 330 Todesfälle
- finaler Datenschnitt (14.03.2017): ursprünglich präspezifizierte finale Analyse (geplant entweder nach Auftreten von 330 Todesfällen oder 12 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten bei 300 bis 329 Todesfällen oder nach Auftreten von 300 Todesfällen und > 12 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten); durchgeführt zum Studienende nach letzter Visite der letzten Patientin /des letzten Patienten, ca. 1 Jahr nach Abbruch der Langzeitnachbeobachtung
- Follow-up-Datenschnitt (07.09.2020): im Rahmen der Beobachtungsstudie (20180138) durchgeführte, von der EMA im Zulassungsverfahren geforderte Langzeitnachbeobachtung für das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen

Wie bereits beschrieben, empfahl das DMC am 28.01.2016, die Studie TOWER aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab, die sich zum primären Datenschnitt im Endpunkt

Gesamtüberleben zeigte, vorzeitig abzubrechen. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.01.2016) befanden sich noch 126 Patientinnen und Patienten unter Beobachtung, davon 93 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 33 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Von den 93 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm standen zu diesem Zeitpunkt noch 22 Patientinnen und Patienten unter Behandlung. Ab dem 18.02.2016 wurde die Langzeitnachbeobachtung zum Gesamtüberleben und EFS eingestellt und ausschließlich die 22 Patientinnen und Patienten des Interventionsarms, die noch unter Behandlung standen, für diese Endpunkte weiter beobachtet. Zum finalen Datenschnitt (14.03.2017) wurden die Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen für die 126 Patientinnen und Patienten aktualisiert.

Nach Aufforderung der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens die Nachbeobachtung zur Erhebung von Langzeitdaten zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen wieder aufzunehmen, hat der pU die Beobachtungsstudie 20180138 (Dezember 2019 bis September 2020) durchgeführt. Der Follow-up-Datenschnitt erfolgte am 07.09.2020. Von den ursprünglich in die Studie TOWER eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die laut Angaben des pU zum Studienende am 14.03.2017 noch lebten (N = 108), konnten nur insgesamt 75 (69,4 %) in die Beobachtungsstudie 20180138 eingeschlossen werden.

Für die Nutzenbewertung wird regelhaft die präspezifizierte Analyse mit der längsten Nachbeobachtungszeit herangezogen. Allerdings bestehen für den finalen und den Follow-up-Datenschnitt Unsicherheiten u. a. aufgrund der selektiven Weiterbeobachtung (siehe Abschnitt 2.1.2.1 für weitere Erläuterungen), sodass für die vorliegende Bewertung für die Endpunkte Gesamtüberleben und EFS die Auswertungen zum primären Datenschnitt herangezogen werden und die Auswertungen zum finalen und Follow-up-Datenschnitt ergänzend dargestellt werden.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sollten gemäß Studienunterlagen die Patientinnen und Patienten bis 30 Tage nach der letzten Behandlung beobachtet werden. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.01.2016) standen noch 22 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm unter Behandlung und wurden somit weiter regulär für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen beobachtet. Für diese Endpunkte ist daher der finale Datenschnitt (14.03.2017) relevant, da dieser die längste mögliche Nachbeobachtungszeit abbildet.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[a]

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
Studie TOWER	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder finalen Analyse[b]
Morbidität	
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben)	bis zum Tod oder finalen Analyse[b]
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und ALLSS)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer Folgetherapie oder einer alloHSZT (je nachdem, was zuerst auftrat)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer Folgetherapie oder einer alloHSZT (je nachdem, was zuerst auftrat)
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer Folgetherapie oder einer alloHSZT (je nachdem, was zuerst auftrat)

a. Gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Prüfärztin / der Prüfarzt auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung.
b. geplant bis entweder 330 Todesfälle im klinischen Datensatz registriert wurden oder 12 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten bei 300 bis 329 angegebenen Todesfällen oder bis 300 Todesfälle angegeben waren und die Langzeitnachbeobachtung über 12 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten andauerte

alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukaemia Symptom Scale; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich bis zu 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie TOWER.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Blinatumomab** **N = 271**	**Chemotherapie[a]** **N = 134**
Studie TOWER		
Alter [Jahre], MW (SD)	41 (17)	41 (17)
Alter, n (%)		
< 35 Jahre	124 (46)	60 (45)
35 bis 54 Jahre	80 (30)	33 (25)
55 bis 64 Jahre	34 (13)	26 (19)
≥ 65 Jahre	33 (12)	15 (11)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	43 / 57
Abstammung, n (%)		
weiß	228 (84)	112 (84)
asiatisch	19 (7)	9 (7)
gemischt	2 (< 1)	0 (0)
andere[b]	22 (8)[c]	13 (10)[c]
Region, n (%)		
Europa	180 (66)	85 (63)
Rest der Welt	91 (34)[c]	49 (37)[c]
ECOG-PS, n (%)		
0	96 (35)	52 (39)
1	134 (49)	61 (46)
2	41 (15)	20 (15)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
Krankheitsstatus zu Studienbeginn, n (%)		
refraktär zur Ersttherapie oder Salvage-Therapie	115 (42)	54 (40)
erstes Rezidiv nach 1. Remission unter 12 Monaten	76 (28)	37 (28)
zweites oder höheres Rezidiv	32 (12)	16 (12)
Rezidiv nach einer alloHSZT[d]	46 (17)	27 (20)
keine der Kriterien zutreffend	2 (< 1)	0 (0)
vorherige alloHSZT, n (%)		
ja	94 (35)	46 (34)
nein	176 (65)	87 (65)
unbekannt	1 (< 1)	1 (< 1)
Anzahl der vorherigen Salvage-Therapien, n (%)		
0	114 (42)	65 (49)
1	91 (34)	43 (32)
≥ 2	66 (24)[c]	26 (19)[c]

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Blinatumomab** **N = 271**	**Chemotherapie[a]** **N = 134**
Ausgangswert der Blasten im Knochenmark nach Auswertung des Zentrallabors, n (%)		
≤ 5 %	10 (4)	8 (6)
> 5 % bis < 10 %	11 (4)	9 (7)
10 % bis < 50 %	52 (19)	19 (14)
≥ 50 %	170 (63)	93 (69)
unbekannt	28 (10)	5 (4)
Therapieabbruch zum Datenschnitt vom 04.01.2016, n (%)[e]	245 (90,4)	109 (81,3)
Studienabbruch zum Datenschnitt vom 04.01.2016, n (%)[f, g]	178 (65,7)	101 (75,4)

a. Gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Prüfärztin / der Prüfarzt auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung.
b. Patientinnen und Patienten mit folgender Abstammung: amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas, schwarz oder Afroamerikaner, Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner und andere
c. eigene Berechnung
d. wenn keines der ersten 3 Kriterien zutrifft
e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): protokolldefinierte Kriterien (68,6 % vs. 61,9 %) und UEs (12,2 % vs. 3,7 %); unter protokolldefinierte Kriterien fallen u. a. Krankheitsprogression (22,1 % vs. 17,9 %), Erhalt einer alloHSZT (21,8 % vs. 23,1 %), Erhalt einer anderen Therapie außer einer alloHSZT (6,6 % vs. 17,2 %) oder Rezidiv (12,2 % vs. 2,2 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 7,4 % vs. Vergleichsarm: 12,7 %). Darüber hinaus haben 1,5 % vs. 18,7 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen.
f. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rücknahme des Einverständnisses (5,2 % vs. 11,2 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 59,0 % vs. Vergleichsarm: 63,4 %).
g. Angaben des pU zum Studienabbruch für den finalen Datenschnitt vom 14.03.2017 (Studienende Last Patient Last Visit: Interventionsarm 271 [100 %] vs. Vergleichsarm 134 [100 %]) enthalten auch Patientinnen und Patienten, die die Studie regulär beendet haben (unter Entscheidung des Sponsors enthalten). Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Entscheidung des Sponsors (28,4 % vs. 23,1 %) und Rücknahme der Einwilligung (5,5 % vs. 11,2 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 65,7 % vs. Vergleichsarm: 65,7 %).

alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ECOG-PS: European Cooperative Oncology Group-Performance Status; FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; m: männlich; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich

Die Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie TOWER hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren in beiden Behandlungsarmen im Mittel etwa 41 Jahre alt und etwas häufiger männlich (60 % vs. 57 %). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der Patientinnen und Patienten weißer Abstammung (jeweils 84 %) und etwa 2 Drittel der Patientinnen und Patienten kamen aus Europa (66 % vs. 63 %). Ein Großteil der Patientinnen und Patienten wies einen European Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 auf (85 %). Ca. 41 % der Patientinnen und Patienten hatten eine primär refraktäre Erkrankung und 28 % ein 1. Rezidiv nach 1. Remission innerhalb von 12 Monaten. Etwa 1 Drittel der Patientinnen und Patienten (ca. 35 %) hatte bereits eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) erhalten. Ein Rezidiv nach einer bereits erhaltenen alloHSZT hatten 17 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 20 % im Vergleichsarm.

Die Therapie wurde zum primären Datenschnitt (04.01.2016) häufiger im Interventionsarm abgebrochen (90 %) als im Vergleichsarm (81 %). In beiden Studienarmen waren die Hauptgründe für den vorzeitigen Therapieabbruch protokolldefinierte Kriterien (69 % vs. 62 %), darunter enthalten: Krankheitsprogression (22 % vs. 18 %), Erhalt einer alloHSZT (22 % vs. 23 %), Erhalt einer anderen Therapie außer einer alloHSZT (7 % vs. 17 %) oder das Auftreten eines Rezidivs (12 % vs. 2 %). Darüber hinaus haben 4 (2 %) der Patientinnen und Pateinten im Interventionsarm und 25 (19 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nie die Therapie begonnen. Die Studie abgebrochen haben 66 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 75 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie / Endpunkt**	**Blinatumomab** **N = 271[b]**	**Chemotherapie[a]** **N = 134[b]**
TOWER		
Behandlungsdauer[c] [Tage] (Datenschnitt 04.01.2016)	N = 267	N = 109
Median [Q1; Q3]	54,1 [25,5; 84,0]	n. b.[d]
Mittelwert (SD)	64,2 (56,2)	n. b.[d]
Behandlungsdauer[c] [Tage] (Datenschnitt 14.03.2017)	*N = 267*	*N = 109*
Median [Q1; Q3]	*54,1 [25,5; 84,3]*	*k. A.*
Mittelwert (SD)	*69,4 (65,9)*	*k. A.*

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie / Endpunkt**	**Blinatumomab** **N = 271[b]**	**Chemotherapie[a]** **N = 134[b]**
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben[e] (Datenschnitt 04.01.2016)		
Median [Min; Max]	5,5 [0,1; 23,1]	3,3 [0,0; 21,4]
Mittelwert (SD)	6,6 (5,4)	5,0 (5,0)
Gesamtüberlebene (Datenschnitt 14.03.2017)		
Median [Min; Max]	*6,3 [0,1; 25,8]*	*3,5 [0,0; 22,5]*
Mittelwert (SD)	*7,8 (6,4)*	*5,7 (5,8)*
Gesamtüberlebene (Studie 20180138, Datenschnitt 07.09.2020)		
Median [Min; Max]	*57,9 [0,7; 75,5][f]*	*54,6 [0,0; 70,2][f]*
Mittelwert (SD)	*k. A.*	*k. A.*
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben)[g] (Datenschnitt 04.01.2016)		
Median [Min; Max]	0,03 [0,0; 21,0]	0,03 [0,0; 20,2]
Mittelwert (SD)	3,0 (4,4)	1,4 (3,4)
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben)[g] (Datenschnitt 14.03.2017)		
Median [Min; Max]	*0,03 [0,0; 23,7]*	*0,03 [0,0; 20,2]*
Mittelwert (SD)	*3,7 (5,4)*	*1,6 (3,8)*
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 14.03.2017)		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik (ALLSS) (Datenschnitt 14.03.2017)		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (Datenschnitt 14.03.2017)		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (Datenschnitt 14.03.2017)[h, i]	N = 263	N = 108
Median [Min; Max]	3,3 [0,1; 19,8]	1,2 [0,1; 6,2]
Mittelwert (SD)	4,3 (4,4)	1,5 (0,9)

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie / Endpunkt**	**Blinatumomab** **N = 271[b]**	**Chemotherapie[a]** **N = 134[b]**
a. Gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Prüfärztin / der Prüfarzt auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung. b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Studie; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c. Angaben bezogen auf die Anzahl Patientinnen und Patienten in der Safety-Population, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben d. laut pU aufgrund der sich unterscheidenden Zykluslängen für die unterschiedlichen Chemotherapie-Regime im Vergleichsarm nicht bestimmbar e. Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Tod oder der letzten Beobachtung, dividiert durch 30,5 f. Der pU gibt an, die Beobachtungsdauer auf Basis der inversen Kaplan-Meier-Methode berechnet zu haben. g. Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Rezidiv, bis zum Tod oder bis zum Datum der letzten Krankheitsbeurteilung, dividiert durch 30,5; Patientinnen und Patienten, bei denen nach der Behandlung mit dem Prüfpräparat keine CR erreicht wurde oder die vor der Krankheitsbeurteilung am Ende der Behandlung verstorben sind, werden als Therapieabbrecher betrachtet und einem EFS von 1 Tag zugeordnet, dividiert durch 30,5 h. Angaben bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit vorhandenem Wert zur Beobachtungsdauer i. Monate sind kalkuliert als Tage vom Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem was zuerst eintrat, dividiert durch 30,5 ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukaemia Symptom Scale; CR: komplette Remission; EFS: ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MTX: Methotrexat; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der Studie TOWER betrug die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.01.2016) wie auch zum finalen Datenschnitt (14.03.2017) im Interventionsarm etwa 54 Tage. Für den Vergleichsarm war sie laut pU aufgrund der sich unterscheidenden Zykluslängen der eingesetzten Chemotherapie-Regime nicht bestimmbar (ab dem primären Datenschnitt standen im Vergleichsarm auch keine Patientinnen und Patienten mehr unter Behandlung). Getrennte Behandlungsdauern für die verschiedenen Chemotherapie-Regime legt der pU nicht vor.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war zum primären Datenschnitt (04.01.2016) mit 5,5 Monaten im Interventionsarm fast doppelt so lang wie im Vergleichsarm (3,3 Monate). Zum finalen Datenschnitt (14.03.2017) hat sich der Unterschied zwischen den Armen kaum geändert (6,3 Monate vs. 3,5 Monate). In der Beobachtungsstudie

20180138 ist die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.09.2020 zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar (57,9 Monate vs. 54,6 Monate). Der pU gibt an, die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Follow-up-Datenschnitts (07.09.2020) anders als für die ersten beiden Datenschnitte auf Basis der inversen Kaplan-Meier-Methode berechnet zu haben.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes beträgt zum primären Datenschnitt (04.01.2016) wie auch zum finalen Datenschnitt (14.03.2017) in beiden Behandlungsarmen lediglich 0,03 Monate (ca. 1 Tag). Gemäß der Operationalisierung des Endpunkts wurden für Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung keine komplette Remission (CR) / komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) / komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) erreichen konnten, ein Therapieversagen festgestellt und diese einem EFS von 1 Tag zugeordnet. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen ein frühes Auftreten von Ereignissen und Zensierungen (siehe Anhang A.2). Vor diesem Hintergrund erscheint die sehr kurze mediane Beobachtungsdauer plausibel.

Für alle weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen waren die Beobachtungsdauern in beiden Behandlungsarmen gegenüber der Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens verkürzt, da sie an das Behandlungsende (zuzüglich 30 Tage) gekoppelt waren. Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30] und Acute Lymphoblastic Leukaemia Symptom Scale [ALLSS]) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine Angaben vor. Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen weichen deutlich voneinander ab, da die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm fast 3-mal so lang ist wie im Vergleichsarm.

Angaben zu Folgetherapien

In den Studienunterlagen liegen nur unstrukturierte Angaben zu Folgetherapien auf Wirkstoffebene vor, wobei die einzelnen Wirkstoffe nicht aggregiert aufgeführt werden (Mehrfachnennung von einzelnen Wirkstoffen). Grundsätzlich wären zur Beurteilung der eingesetzten Folgetherapien Auswertungen zu Therapieregimen (Wirkstoffkombinationen) notwendig. Daher wird im vorliegenden Addendum auf eine tabellarische Darstellung verzichtet.

In der Studie TOWER waren Folgetherapien in beiden Behandlungsarmen ohne Einschränkungen erlaubt. In Modul 4 A Anhang 4 G legt der pU Auswertungen zur 1. Folgetherapie vor [2]. Der pU führt unter anderem Immuntherapien wie Blinatumomab und Inotuzumab ozogamicin sowie verschiedene Chemotherapien (teilweise einzelne Wirkstoffe, teilweise Wirkstoffkombinationen und teilweise Therapieregime) auf. Da einzelne Wirkstoffe auch Bestandteil

der aufgeführten Therapieregime sein können, ist anhand der vorliegenden Angaben nicht nachvollziehbar, ob die genannten Wirkstoffe jeweils eigenständige Therapien, Bestandteile eines Regimes oder unterschiedliche Bezeichnungen derselben Therapie darstellen. Zudem fehlen Angaben zum Einsatz einer alloHSZT als Folgetherapie. Eine vollständige Erfassung sämtlicher Folgetherapien, einschließlich der alloHSZT, wären jedoch erforderlich gewesen. Darüber hinaus wäre eine getrennte Darstellung nach Folgetherapien sinnvoll gewesen, die im Rahmen der Therapiestrategie und solcher, die nach Scheitern der Therapiestrategie, also einem fehlenden Ansprechen oder einem erneuten Rezidiv eingesetzt wurden.

Zum primären Datenschnitt (04.01.2016) erhielten im Interventionsarm 51 (19 %) und im Vergleichsarm 34 (25 %) aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine 1. Folgetherapie, ohne dass wie geschildert Informationen dazu vorliegen, ob diese im Rahmen der untersuchten Therapiestrategie oder nach dem Scheitern dieser Strategie eingesetzt wurden. Bis zum finalen Datenschnitt (14.03.2017) kam nur im Interventionsarm eine weitere Patientin / ein weiterer Patient mit einer Folgetherapie dazu. Basierend auf den Angaben zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes traten im Interventionsarm bei 191 (70 %) und im Vergleichsarm bei 110 (82 %) der Patientinnen und Patienten ein Progressionsereignis (abzüglich Todesfälle) auf. Danach hätten ca. 27 % der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression im Interventionsarm und ca. 31 % der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression im Vergleichsarm eine Folgetherapie nach Krankheitsprogression erhalten. Zudem geht aus den Studienunterlagen hervor, dass in beiden Behandlungsarmen etwa 1 Viertel der Patientinnen und Patienten eine alloHSZT erhalten haben (25 % vs. 24 %), die nicht als Folgetherapien aufgeführt werden. Außerdem ist unklar, für wie viele der 126 Patientinnen und Patienten, die kurz nach dem primären Datenschnitt nicht mehr unter Langzeitbeobachtung standen, die Folgetherapien noch erfasst wurden.

Aus der vom pU vorgelegten Auflistung der Wirkstoffe zeigt sich, dass überwiegend Wirkstoffe aus systemischen Chemotherapie-Regimen eingesetzt wurden, die bereits Bestandteil der zuvor angewendeten Vergleichstherapie waren. In beiden Behandlungsarmen waren Chemotherapien die am häufigsten eingesetzten 1. Folgetherapien. Darüber hinaus haben einzelne Patientinnen und Patienten Immuntherapien, nämlich Blinatumomab und Inotuzumab ozogamicin als 1. Folgetherapie erhalten (ca. 1 % vs. ca. 4 %). Es ist anzumerken, dass gemäß den Leitlinien zur Behandlung der B-Zell-Vorläufer-ALL bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung u. a. Immuntherapien wie Blinatumomab (Bewertungsgegenstand) und Inotuzumab ozogamicin sowie nach Versagen von Immuntherapie oder einer vorherigen alloHSZT eine Therapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T) im Vordergrund stehen [7-11]. Für die Therapiewahl ist laut Leitlinie der DGHO insbesondere die Unterscheidung zwischen Früh- und Spätrezidiven relevant [7]. Während bei Frührezidiven eine Immuntherapie oder im späteren Therapieverlauf gegebenenfalls eine CAR-T-Zelltherapie empfohlen wird, erscheint bei Spätrezidiven ein erneuter Einsatz von

Chemotherapie sinnvoll. Den Studienunterlagen zufolge waren etwa 70 % der randomisierten Patientinnen und Patienten refraktär oder hatten ein frühes 1. Rezidiv nach einer ersten Remissionsdauer von < 12 Monaten. Allerdings waren weder Inotuzumab ozogamicin noch die CAR-T-Zellen Tisagenlecleucel und Brexucabtagen autoleucel zum Zeitpunkt der Studie für dieses Anwendungsgebiet zugelassen.

Insgesamt hat sich die therapeutische Landschaft seit der Zulassung von Blinatumomab im Jahr 2015 deutlich verändert. Auch in der mündlichen Anhörung zu der vorliegenden Bewertung wurde deutlich, dass Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv nur nach Ausschöpfen aller anderen therapeutischen Optionen erneut eine Chemotherapie erhalten würden [12]. Dies bedeutet auch, dass Patientinnen und Patienten in der rezidivierten bzw. refraktären Situation heute bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine Behandlung mit bispezifischen Antikörpern, Wirkstoff-Antikörperkonjugaten und ggf. auch CAR-T-Zellen erhalten würden, etwa im ersten Rezidiv. Vor diesem Hintergrund ist auch ohne weitergehende Informationen zu Folgetherapien zwar davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Studie hinreichend adäquat behandelt wurden. Die Folgetherapien bilden aber den heutigen Therapiestandard nicht adäquat ab. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[a]

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TOWER	ja	ja	nein	nein	ja	nein[b]	hoch

a. Gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Prüfärztin / der Prüfarzt auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung.
b. relevanter Unterschied im Anteil an Studienabbrüchen zwischen den Behandlungsarmen (1,5 % vs. 18,7 %) aufgrund der Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (0,4 % vs. 16,4 %) bei fehlender Verblindung

FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MTX: Methotrexat;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TOWER als hoch eingestuft. Grund hierfür ist ein relevanter Unterschied im Anteil an Studienabbrüchen vor der 1. Gabe der Studienmedikation (1,5 % vs. 18,7 %) zwischen den Behandlungsarmen bei fehlender Verblindung. Dabei haben 0,4 % im Interventionsarm verglichen mit 16,4 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Studie auf eigenen Wunsch abgebrochen (siehe auch Patientencharakteristika in Abschnitt 2.1.1). Anhand der Kaplan-Meier-Kurven wird vermutet, dass diese Studienabbrüche maßgeblich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf erfolgten (siehe Anhang A.1). Der pU adressiert diesen Aspekt weder auf Studienebene noch für einen der Endpunkte und stuft das Verzerrungspotenzial als niedrig ein.

Neben dem offenen Studiendesign sind weitere Einschränkungen in Abschnitt 2.1.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.1.2 Ergebnisse

2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Scheitern des kurativen Therapieansatzes (dargestellt über das EFS)
  - Symptomatik
    - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
    - erhoben mittels ALLSS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs
  - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
  - neurologische Ereignisse
  - Infektionen
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[a]

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, ALLSS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs[b]	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion[c]	Schwerwiegende neurologische Ereignisse[c]	Schwere Infektionen[b, c]	Weitere spezifische UEs
TOWER	ja	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[e]

a. Gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Prüfärztin / der Prüfarzt auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung.
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3.
c. gemäß Statistischem Analyseplan als UEs von besonderem Interesse prädefiniert; Operationalisierung nicht geprüft, da keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden
d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt
e. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich

ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukaemia Symptom Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Anmerkungen zu den Endpunkten

Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A brachen 4 von 271 randomisierten Patientinnen und Patienten (1,5 %) im Interventionsarm und 25 von 134 randomisierten Patientinnen und Patienten (18,7 %) im Vergleichsarm die Studie ab, ohne die Studienmedikation erhalten zu haben. Der Studienabbruch erfolgte überwiegend auf eigenen Wunsch (1 Patientin / Patient

im Interventionsarm [0,4 %] vs. 22 Patientinnen und Patienten [16,4 %] im Vergleichsarm). Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, zu welchem Zeitpunkt die Patientinnen und Patienten die Studie abbrachen. Daher bleibt unklar, ob sie unmittelbar nach der Randomisierung oder erst im weiteren Verlauf der Studie ausschieden und inwiefern noch eine Erhebung für das Gesamtüberleben erfolgte. Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben weisen jedoch in den ersten 3 Monaten zahlreiche Zensierungen auf (8 [3 %] im Interventionsarm vs. 12 [9 %] im Vergleichsarm), während im gleichen Zeitraum zahlreiche Ereignisse auftraten (siehe Anhang A.1). Es ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten, die keine Behandlung nach Randomisierung erhalten haben, in diesen frühen Zensierungen enthalten sind. Die sich aus den differenziellen frühen Zensierungen ergebende Unsicherheit wird bereits im Verzerrungspotenzial auf Studienebene verortet, da alle Endpunkte maßgeblich davon beeinflusst sind (siehe Abschnitt 2.1.1).

Für die Ergebnisse des finalen Datenschnitts (14.03.2017) ergeben sich zusätzliche Unsicherheiten aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Langzeitnachbeobachtung und der damit verbundenen selektiven Weiterbeobachtung. Zum primären Datenschnitt (04.01.2016) standen noch insgesamt 93 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 33 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm unter Beobachtung, davon 22 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm noch unter Behandlung. Von den insgesamt 126 Patientinnen und Patienten sind bis zum finalen Datenschnitt noch weitere 20 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 3 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm verstorben. Für die 3 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ist davon auszugehen, dass sie zwischen dem primären Datenschnitt (04.01.2016) und dem Abbruch der Langzeitnachbeobachtung am 18.02.2016 auftraten. Zu welchem Zeitpunkt die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm verstarben, ist unklar, da es sowohl Patientinnen und Patienten unter Behandlung als auch unter Langzeitnachbeobachtung sein können. Allerdings wird im Studienbericht darauf verwiesen, dass der überwiegende Anteil der Todesfälle im Interventionsarm zwischen dem primären Datenschnitt (04.01.2016) und dem Abbruch der Langzeitnachbeobachtung auftraten, wobei die genaue Anzahl dieser Todesfälle in diesem Zeitraum nicht angegeben wird. Zwischen dem 18.02.2016 (Abbruch der Langzeitnachbeobachtung) und dem finalen Datenschnitt (14.03.2017) wurde dann für mindestens 51 (19 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 30 (22 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Langzeitnachbeobachtung abgebrochen, sodass für diese Patientinnen und Patienten eine verkürzte Beobachtungsdauer vorlag.

Der vorzeitige Abbruch der Langzeitnachbeobachtung schränkt die Beurteilung des Effekts von Blinatumomab auf das Gesamtüberleben ein. Insbesondere lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilen, ob und in welchem Ausmaß der zum primären Datenschnitt (04.01.2016) beobachtete Vorteil für Blinatumomab im weiteren Verlauf für die Gesamtheit der randomisierten Patientinnen und Patienten bestanden hätte. Die

Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ist für den finalen Datenschnitt daher eingeschränkt.

Für die Ergebnisse des Gesamtüberlebens der Beobachtungsstudie 20180138 ergibt sich eine weitere Unsicherheit. In die Beobachtungsstudie 20180138, die erst im Zeitraum von Dezember 2019 bis September 2020 stattgefunden hat, wurden nur Patientinnen und Patienten aufgenommen, die ursprünglich in die Studie TOWER eingeschlossenen wurden. Die Beobachtungsstudie 20180138 schloss somit nicht unmittelbar an das Studienende der Studie TOWER am 14.03.2017 an, sondern begann erst 2,5 Jahre danach. Von den 271 im Interventionsarm bzw. 134 im Vergleichsarm zu Studienbeginn der Studie TOWER randomisierten Patientinnen und Patienten waren zum Studienende (14.03.2017) 184 vs. 90 Patientinnen und Patienten verstorben. Weitere 10 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 13 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurden zu dem Zeitpunkt aufgrund von Rücknahme der Einwilligung und Loss-to-Follow-up zensiert. Für die Beobachtungsstudie 20180138 konnten von den somit noch potenziell für die Nachbeobachtung zur Verfügung stehenden 77 vs. 31 Patientinnen und Patienten nur 56 vs. 19 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Insgesamt liegen also für 31 (11 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 25 (19 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm spätestens ab dem finalen Datenschnitt (14.03.2017) keine Informationen mehr zum Endpunkt Gesamtüberleben vor. Ein Teil dieser Patientinnen und Patienten (15 vs. 9 Patientinnen und Patienten) konnte wegen Nichtbeteiligung der Studienzentren nicht in die Beobachtungsstudie 20180138 eingeschlossen werden. Diese fehlen damit nicht aus potenziell informativen Gründen. Für die übrigen jeweils 16 potenziell informativ fehlenden Patientinnen und Patienten (6 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 12 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm) liegen keine ergänzenden Angaben zum Überlebensstatus vor. Die Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben des Follow-up-Datenschnitt ist daher ebenfalls eingeschränkt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zum primären Datenschnitt (04.01.2016) zeigen zu Behandlungsbeginn einen Vorteil für Blinatumomab, die Kurven der Behandlungsarme nähern sich bereits ab etwa Monat 7 bis zu Monat 12 aneinander an (siehe Anhang A.1). Die Beobachtungsdauer zum primären Datenschnitt ist nicht ausreichend lang, um von einem konsistenten Effekt im Gesamtüberleben ausgehen zu können, insbesondere vor dem Hintergrund vieler früher Zensierungen. Zur ergänzenden Einordnung des Effekts werden daher neben den Ergebnissen zum primären Datenschnitt auch die Ergebnisse zum finalen und Follow-up-Datenschnitt dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum finalen und Follow-up-Datenschnitt zeigen, dass der Effekt der Ergebnisse für das Gesamtüberleben zum primären Datenschnitt sehr früh in der Behandlung auftritt, sich aber im weiteren Verlauf abschwächt und keine statistische Signifikanz mehr erreicht (siehe Anhang A.1). Die Aussagekraft der Ergebnisse zum Follow-up-Datenschnitt (07.09.2020) ist daher insgesamt eingeschränkt.

Insgesamt sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für alle drei Auswertungszeitpunkte mit Unsicherheiten behaftet, wobei die Ergebnisse des primären Datenschnittes die geringsten Unsicherheiten zeigen. Es ist jedoch anzumerken, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des finalen Datenschnitts und des Follow-up-Datenschnitt das Ausmaß des Effekts zum primären Datenschnitt infrage stellen.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich noch möglich und das Ziel der Behandlung. Bei Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-Vorläufer-ALL wird zunächst das Erreichen einer erneuten CR angestrebt, um durch eine anschließende alloHSZT eine Kuration zu erreichen. Das Auftreten eines Rezidivs, das Ausbleiben einer CR bzw. ein Krankheitsrückfall nach Erreichen einer CR bedeutet, dass der kurative Therapieansatz gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine spätere Kuration zwar weiterhin möglich, jedoch deutlich weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

In der Studie TOWER wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Näherungsweise wird für die vorliegende Bewertung der Endpunkt EFS herangezogen. Allerdings sind die Auswertungen zum Endpunkt EFS für die Beurteilung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes aufgrund mehrerer Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Gemäß den Angaben des pU war der Endpunkt EFS definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs nach Erreichen einer CR / CRh / CRi oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung keine CR / CRh / CRi erreichen konnten, wurde dies als Therapieversagen betrachtet und diese einem EFS von einem Tag zugeordnet. Überlebende und rezidivfreie Patientinnen und Patienten wurden am Tag ihrer letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert.

Weder im Dossier des pU noch in den Studienunterlagen der Studie TOWER findet sich eine konkrete Definition für die Operationalisierung eines Rezidivs für die EFS-Erhebung. Es bleibt daher unklar, was genau als ein qualifizierendes Ereignis gewertet wurde. Daher lässt sich nicht beurteilen, ob die Erfassung der Rezidive einheitlich und vollständig erfolgte. Des Weiteren bleibt unklar, wie mit den 4 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und den 25 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm verfahren wurde, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhielten. Gemäß der vorliegenden Auswertung gingen diese Patientinnen und Patienten in die Analyse ein. Die Kaplan-Meier-Kurven für das

EFS weisen zu Studienbeginn allerdings keine Zensierungen auf (siehe Anhang A.2). Vielmehr zeigen sich anhand der Kaplan-Meier-Kurven direkt zu Beginn eine hohe Anzahl an Ereignissen. Gemäß der Operationalisierung des Endpunktes lässt sich nicht ausschließen, dass für die Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn die Therapie nicht begonnen haben, wie für Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen keine CR / CRh / CRi erreichen konnten, ein Therapieversagen vorliegt und diese einem EFS von einem Tag zugeordnet wurden. Eine Annahme, dass für diese Patientinnen und Patienten der kurative Therapieansatz gescheitert ist, wäre aber nicht sachgerecht. Vielmehr ist vorstellbar, dass Patientinnen und Patienten bei einem frühzeitigen Abbruch in einer unverblindeten Studiensituation ihre Therapie außerhalb der Studie erhalten haben. In dieser Situation wäre es vielmehr sachgerecht, die Beobachtung für den Endpunkt EFS für diese Patientinnen und Patienten zu zensieren.

Fraglich bleibt auch, ob die gewählten Kriterien umfänglich genug sind, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollständig abzubilden. Eine alloHSZT stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine wesentliche Komponente innerhalb der kurativen Behandlungsstrategie dar, sodass das Nichterreichen einer alloHSZT als Scheitern des kurativen Therapieansatzes gewertet werden sollte. Dies ist aber nicht als Komponente im kombinierten Endpunkt abgebildet. Gemäß Studienunterlagen sollte, sofern für Patientinnen und Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt nach dem 1. Behandlungszyklus eine alloHSZT indiziert war, die Studienbehandlung beendet und die allogene HSZT eingeleitet werden. Patientinnen und Patienten, die am Ende der Behandlung keine CR erreichten und daher nicht für eine alloHSZT infrage kamen, wären bereits über das EFS-Kriterium „keine CR / CRh / CRi“ erfasst. Allerdings können auch andere Gründe dafür vorliegen, dass eine alloHSZT nicht durchgeführt wird, wie bespielweise das Alter, der Gesundheitszustand, vorherige Therapie, auf eigenen Wunsch oder wenn kein geeigneter Spender zur Verfügung steht.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in beiden Behandlungsarmen etwa 24 % der Patientinnen und Patienten eine alloHSZT erhalten haben (67 Patientinnen und Patienten [25 %] im Interventionsarm und 32 Patientinnen und Patienten [24 %] im Vergleichsarm). Es liegen keine Informationen dazu vor, aus welchen Gründen die restlichen ca. 76 % der Patientinnen und Patienten keine alloHSZT erhalten haben und ob diese Fälle jeweils durch ein anderes qualifizierendes Ereignis im EFS abgebildet werden. Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten ohne alloHSZT bleibt unklar, ob die potenziell nicht erfassten Ereignisse die Ergebnisse relevant beeinflusst hätten. Darüber hinaus führte der pU in der mündlichen Anhörung zur Neubewertung der Orphan-Bewertung nach Fristablauf 2017 [13] aus, dass die in beiden Behandlungsarmen vergleichbaren Anteile an Patientinnen und Patienten mit alloHSZT (jeweils etwa 24 %) auf unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Entscheidung über eine alloHSZT nach Studienbeginn zurückzuführen seien. Demnach sei im Interventionsarm eher das Erreichen einer CR abgewartet worden, während im Vergleichsarm

eine alloHSZT tendenziell früher, teilweise auch ohne vorheriges Erreichen einer CR, angestrebt worden sei. Es ist unklar, ob und wie diese Patientinnen und Patienten in den Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes eingeflossen sind, da das Ausbleiben einer CR / CRh / CRi innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung als Ereignis gewertet wurde.

Um den kurativen Therapieansatz sinnvoll bewerten zu können, ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung über den Hochrisikozeitraum hinaus nach Ende der Therapie erforderlich. In der vorliegenden Indikation liegen in den Leitlinien jedoch keine konkreten Angaben zu einem Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven vor. Gemäß des European Society for Blood and Marrow Transplantation Handbuchs wird eine engmaschigere Kontrolle innerhalb der ersten 12 Monate nach alloHSZT empfohlen [14]. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass zum primären Datenschnitt (04.01.2016) die mediane Beobachtungsdauer lediglich 0,03 Monate betrug. Zum finalen Datenschnitt (14.03.2017) betrug sie ebenfalls nur 0,03 Monate, eine weitergehende Nachbeobachtung erfolgte jedoch nur für Patientinnen und Patienten, die seit 18.02.2016 weiterhin unter Behandlung standen (nur maximal 22 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm). Damit liegen für einen großen Teil der Studienpopulation keine hinreichend langfristigen Daten vor, um das Scheitern des kurativen Ansatzes zuverlässig beurteilen zu können.

Zusammenfassend bestehen wesentliche Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung und Erhebung des EFS sowie der Dauer und Vollständigkeit der Nachbeobachtung. Der Endpunkt EFS ist daher in der vorliegenden Datensituation nicht geeignet, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und wird nicht herangezogen.

Patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zeigen schon zu Baseline insgesamt geringe (< 70%) und zwischen den Behandlungsarmen stark differenzielle Rücklaufquoten (> 15 %). Die Ergebnisse zu den patientenberichtenten Endpunkte sind somit nicht sinnvoll interpretierbar und werden nicht dargestellt.

ALLSS

Die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik (erhoben mittels ALLSS) zeigen zwischen den Behandlungsarmen im frühen Studienverlauf, bereits ab der ersten Folgeerhebung zu Zyklus 1, Tag 8, stark differenzielle Rücklaufquoten (ca. 25 %). Die Ergebnisse zu den patientenberichtenten Endpunkte sind somit nicht sinnvoll interpretierbar und werden nicht dargestellt. Die Validität dieses Messinstruments wurde nicht geprüft.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Der pU legt die Safety-Analysis-Auswertung der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen in Modul 4 A vor (n = 267 vs. n = 109). Aufgrund des relevanten Unterschieds im Anteil an Abbrüchen vor der 1. Gabe der Studienmedikation (1,5 % vs. 18,7 %) zwischen den Behandlungsarmen, ging daher ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm (n = 25) nicht in die Auswertung zu den Nebenwirkungen ein. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind somit nicht sinnvoll interpretierbar und für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[a]

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, ALLSS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs[b]	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion[c]	Schwerwiegende neurologische Ereignisse[c]	Schwere Infektionen[b, c]	Weitere spezifische UEs
TOWER	N	H[d]	–[e]	–[e]	–[e]	–[e]	–[e]	–[e]	–[e]	–[e]	–[e]	–[f]

a. Gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Prüfärztin / der Prüfarzt auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung.
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3.
c. gemäß Statistischem Analyseplan als UEs von besonderem Interesse prädefiniert; Operationalisierung nicht geprüft, da keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden
d. Fehlklassifizierung bezüglich der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung
e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe den Abschnitt 2.1.2.1
f. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich

ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukaemia Symptom Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; H: hoch; MTX: Methotrexat; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als hoch eingeschätzt. Dies ergibt sich bereits aus dem auf Studienebene festgelegten hohen Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.1.1). Zudem wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wegen einer Fehlklassifizierung hinsichtlich der drei Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung als hoch eingeschätzt. Laut Angaben im Studienbericht wurden 46 (11 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten einem falschen Stratum zugeordnet. Der pU führt dies auf menschliches Versagen zurück und macht dazu keine weiteren Angaben. Aus den Studienunterlagen geht somit nicht hervor, welche Strata in welchem Ausmaß betroffen sein sollen. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen aller randomisierten Patientinnen und Patienten (ursprüngliche Stratifizierung) herangezogen.

Für den finalen Datenschnitt (14.03.2017) und den Follow-up-Datenschnitt (07.09.2020) der Beobachtungsstudie 20180138 bleibt das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund der Fehlklassifizierung bezüglich der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung bestehen. Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben dieser beiden Datenschnitte ist das Verzerrungspotenzial zudem aufgrund weiterer unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativem Gründen hoch (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1). Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die zugehörigen Ergebnisse.

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Blinatumomab mit einer Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ph^- B-Zell-Vorläufer-ALL zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie	Blinatumomab		Chemotherapie[a]		Blinatumomab vs. Chemotherapie[a]
Endpunkt	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[b]**
TOWER					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Datenschnitt 04.01.2016	271	7,7 [5,6; 9,6] 164 (60,5)	134	4,0 [2,9; 5,3] 87 (64,9)	0,71 [0,55; 0,93]; 0,012
Datenschnitt 14.03.2017[c] (ergänzend dargestellt)	*271*	*7,7 [5,6; 9,6] 184 (67,9)*	*134*	*4,0 [2,9; 5,5] 90 (67,2)*	*0,78 [0,60; 1,00]; 0,052*
Datenschnitt 07.09.2020[d] (Studie 20180138, ergänzend dargestellt)	*271*	*7,6 [5,6; 9,4] 212 (78,2)*	*134*	*4,0 [2,9; 5,5] 98 (73,1)*	*0,81 [0,63; 1,03]; 0,086*
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	keine geeigneten Daten vorhanden[e]				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, ALLSS)	keine geeigneten Daten vorhanden[e]				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten vorhanden[e]				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) SUEs schwere UEs[f] Abbruch wegen UEs Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion Schwerwiegende neurologische Ereignisse Schwere Infektionen[f]	keine geeigneten Daten vorhanden[e]				

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[a] (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie	Blinatumomab		Chemotherapie[a]		Blinatumomab vs. Chemotherapie[a]
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[b]
a. Gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Prüfärztin / der Prüfarzt auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung. b. Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein), p-Wert: Log-Rank-Test c. finaler Datenschnitt der Studie TOWER: Studienende Last Patient Last Visit d. Datenschnitt der Studie 20180138; in der Studie TOWER wurde die Langzeitbeobachtung für das Gesamtüberleben nach dem erfolgten primären Datenschnitt (04.01.2016) frühzeitig beendet (18.02.2016). Auf Anforderung der EMA weiterhin Daten zum Gesamtüberleben zu erheben, führte der pU ab 02.12.2019 die Beobachtungsstudie 20180138 mit Patientinnen und Patienten aus der Studie TOWER durch (siehe Abschnitt 2.1.1). e. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1. f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukaemia Symptom Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis				

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind nur eingeschränkt interpretierbar (siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab zum primären Datenschnitt (04.01.2016). Zum finalen Datenschnitt (14.03.2017) und Follow-up-Datenschnitt (07.09.2020) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings sind diese Analysen mit

zusätzlichen Unsicherheiten behaftet. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund der Unsicherheiten bezüglich des Einsatzes an Folgetherapien eingeschränkt.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und ALLSS)

Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und ALLSS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, schwerwiegende neurologische Ereignisse, schwere Infektionen und weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1).

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 55 Jahre vs. > 55 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- vorherige alloHSZT (ja vs. nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Für keine der vorliegenden Subgruppenanalysen der betrachteten Effektmodifikatoren zu patientenrelevanten Endpunkten liegt eine relevante Effektmodifikation vor.

2.2 Zusammenfassung

Insgesamt zeigen sich in der Studie TOWER für Blinatumomab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patientin mit Ph^-, $CD19^+$, rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL folgende Ergebnisse:

- statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Blinatumomab für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (04.01.2016); dieser zeigt sich nicht bei den folgenden Datenschnitten mit längeren Beobachtungszeiträumen

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (B-ALL, rezidiviert oder refraktär); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 01.09.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-57.

2. Amgen. Blinatumomab (BLINCYTO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 02.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1345/#dossier.

3. Amgen. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2327: Blinatumomab (B-ALL, rezidiviert oder refraktär); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2026: [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1345/#beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

4. Amgen. Stellungnahme nach der mündlichen Anhörung zum IQWiG-Bericht Nr. 2327: Blinatumomab (B-ALL, rezidiviert oder refraktär); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2026: [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1345/#beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

5. Amgen. Studienbericht Studie 20180138: Long-term Follow-up of Adult Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed Refractory Patients Enrolled in Study 00103311; Data on file. 2020.

6. European Medicines Ageny. Blincyto; Assessment report; Variation [online]. 2018 [Zugriff: 18.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 13.03.2026]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html.

8. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. Ann Oncol 2023; 35(1): 15-28. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112.

9. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood 2024; 143(19): 1903-1930. https://doi.org/10.1182/blood.2023023568.

10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026 [online]. 2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.

11. O'Dwyer KM, Winestone LE, Cheung MC et al. ASH 2026 Guidelines for Management of Relapsed/Refractory Disease in Adolescents and Young Adults with ALL. Blood Adv 2026. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006479.

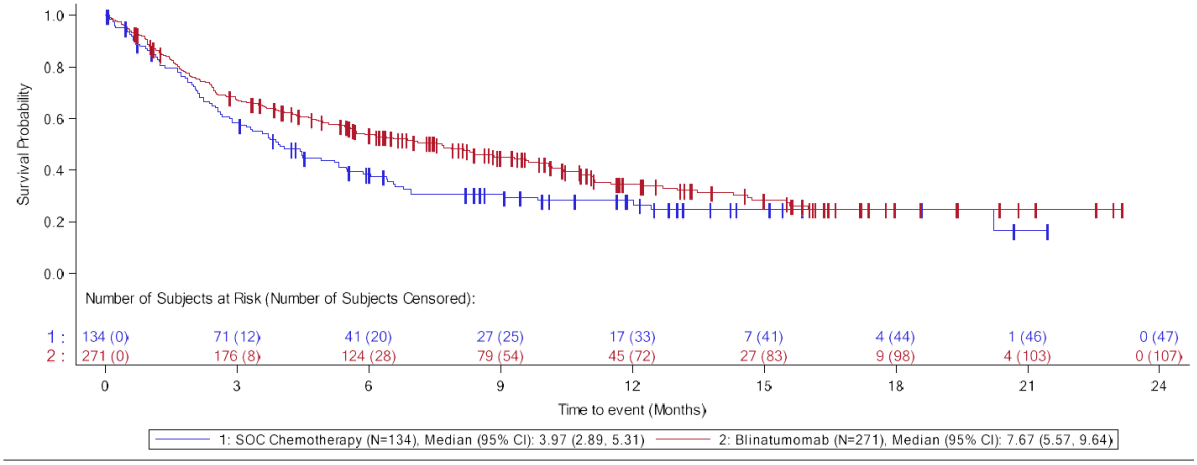
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Blinatumomab (D-1324 + D-1326 + D-1328) [online]. 2026 [Zugriff: 08.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1345/#stellungnahmen.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf) [online]. 2017 [Zugriff: 22.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/296/#stellungnahmen.

14. Carreras E, Dufour C, Mohty M et al. The EBTM Handbook; Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham: Springer Open; 2020.

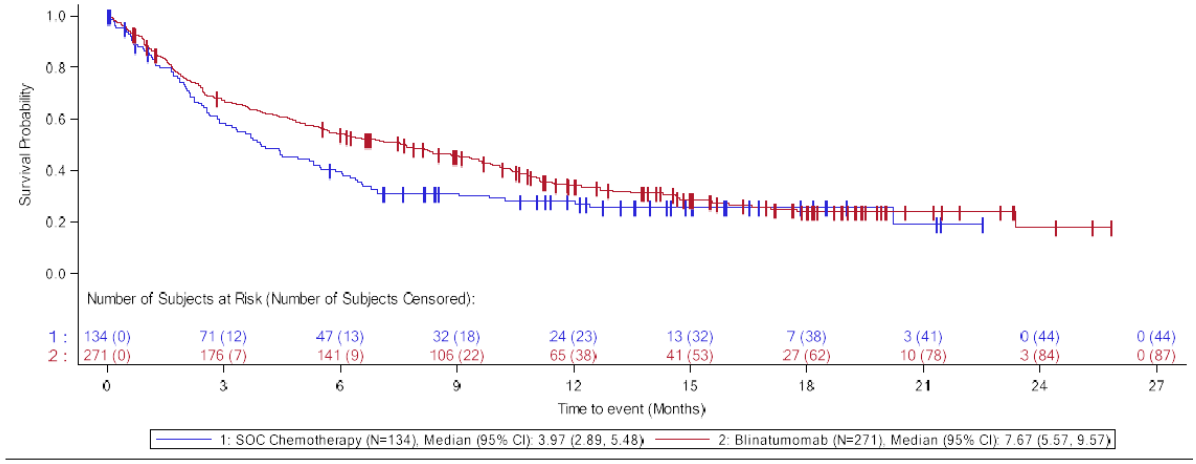
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie TOWER

A.1 Gesamtüberleben



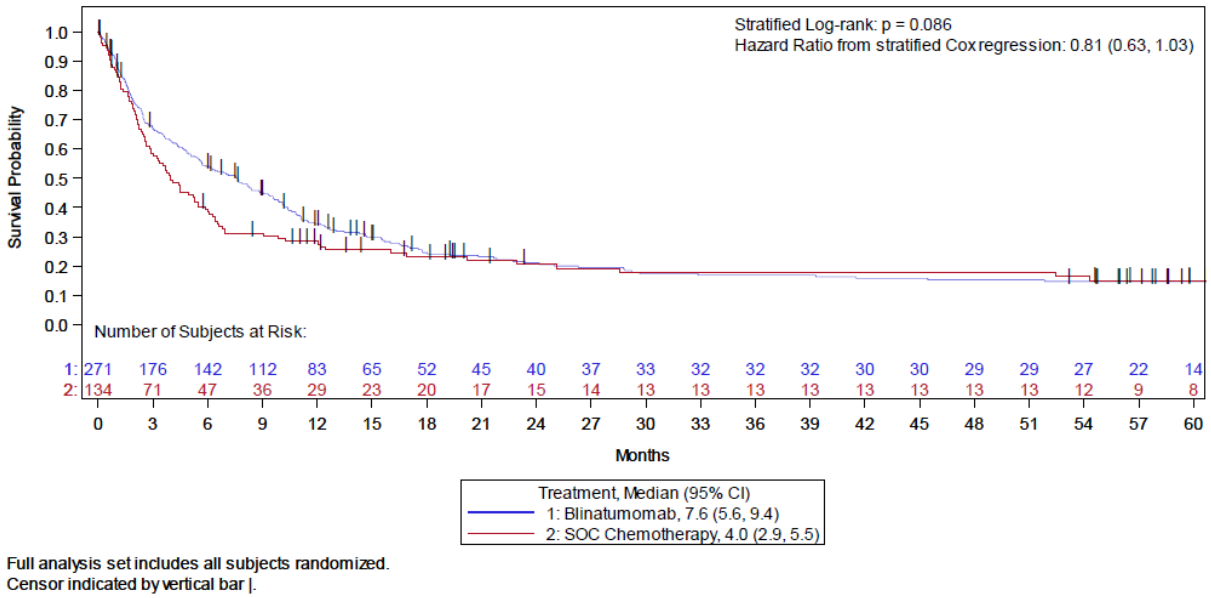
Censor indicated by vertical bar |. CI = Confidence interval.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TOWER; primärer Datenschnitt (04.01.2016)



Censor indicated by vertical bar |. CI = Confidence interval.

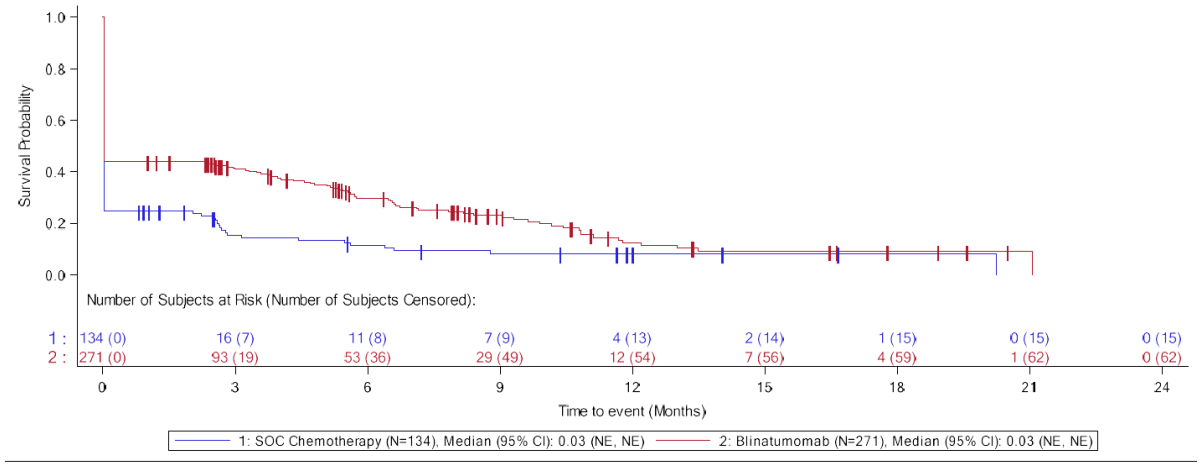
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TOWER; finaler Datenschnitt (14.03.2017)



Full analysis set includes all subjects randomized.
Censor indicated by vertical bar |.

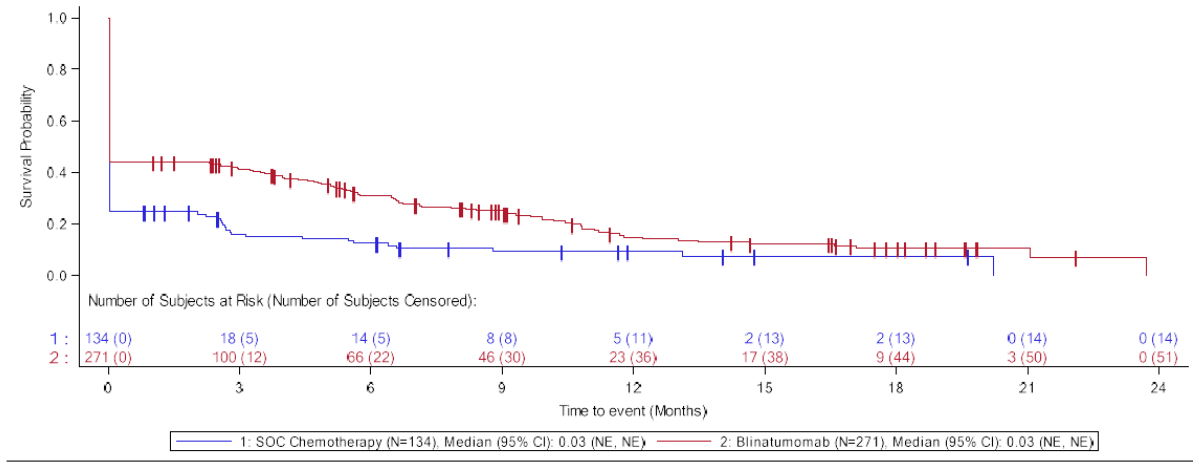
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie 20180138; Follow-up-Datenschnitt (07.09.2020)

A.2 Scheitern des kurativen Therapieansatzes



Censor indicated by vertical bar |. CI = Confidence interval. NE = Not estimable.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben) der Studie TOWER; primärer Datenschnitt (04.01.2016)



Censor indicated by vertical bar |. CI = Confidence interval. NE = Not estimable.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben) der Studie TOWER; finaler Datenschnitt (14.03.2017)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die im Interventionsarm bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten oder im Vergleichsarm bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 8: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Blinatumomab** **N = 267**	**Chemotherapie[b]** **N = 109**
TOWER, Datenschnitt 14.03.2017		
Gesamtrate UEs	263 (98,5)	108 (99,1)
Blood and lymphatic system disorders	182 (68,2)	83 (76,1)
Anaemia	68 (25,5)	46 (42,2)
Febrile neutropenia	65 (24,3)	43 (39,4)
Neutropenia	53 (19,9)	33 (30,3)
Thrombocytopenia	48 (18,0)	32 (29,4)
Leukopenia	10 (3,7)	5 (4,6)
Cardiac disorders	49 (18,4)	26 (23,9)
Tachycardia	18 (6,7)	10 (9,2)
Sinus tachycardia	15 (5,6)	6 (5,5)
Ear and labyrinth disorders	15 (5,6)	4 (3,7)
Eye disorders	27 (10,1)	15 (13,8)
Gastrointestinal disorders	154 (57,7)	88 (80,7)
Diarrhoea	59 (22,1)	38 (34,9)
Nausea	51 (19,1)	46 (42,2)
Constipation	35 (13,1)	28 (25,7)
Vomiting	35 (13,1)	26 (23,9)
Abdominal pain	18 (6,7)	19 (17,4)
Stomatitis	18 (6,7)	14 (12,8)
Abdominal pain upper	10 (3,7)	5 (4,6)
Dyspepsia	10 (3,7)	7 (6,4)
General disorders and administration site conditions	210 (78,7)	83 (76,1)
Pyrexia	159 (59,6)	49 (45,0)
Oedema peripheral	40 (15,0)	16 (14,7)
Fatigue	36 (13,5)	14 (12,8)
Asthenia	22 (8,2)	11 (10,1)
Chills	20 (7,5)	12 (11,0)
Pain	16 (6,0)	6 (5,5)
Mucosal inflammation	9 (3,4)	14 (12,8)
Hepatobiliary disorders	30 (11,2)	14 (12,8)
Immune system disorders	66 (24,7)	4 (3,7)
Cytokine release syndrome	38 (14,2)	0 (0)
Hypogammaglobulinaemia	19 (7,1)	1 (0,9)

Tabelle 8: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Blinatumomab** **N = 267**	**Chemotherapie[b]** **N = 109**
Infections and infestations	172 (64,4)	79 (72,5)
Upper respiratory tract infection	20 (7,5)	1 (0,9)
Device related infection	18 (6,7)	6 (5,5)
Pneumonia	16 (6,0)	16 (14,7)
Oral herpes	15 (5,6)	9 (8,3)
Urinary tract infection	15 (5,6)	2 (1,8)
Viral upper respiratory tract infection	15 (5,6)	0 (0)
Sepsis	14 (5,2)	8 (7,3)
Injury, poisoning and procedural complications	40 (15,0)	11 (10,1)
Investigations	112 (41,9)	40 (36,7)
Alanine aminotransferase increased	24 (9,0)	11 (10,1)
Platelet count decreased	18 (6,7)	13 (11,9)
Aspartate aminotransferase increased	15 (5,6)	10 (9,2)
White blood cell count decreased	15 (5,6)	6 (5,5)
Gamma-glutamyltransferase increased	12 (4,5)	4 (3,7)
Blood bilirubin increased	11 (4,1)	9 (8,3)
Neutrophil count decreased	10 (3,7)	11 (10,1)
Transaminases increased	10 (3,7)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	116 (43,4)	57 (52,3)
Hypokalaemia	46 (17,2)	30 (27,5)
Hypomagnesaemia	29 (10,9)	18 (16,5)
Hyperglycaemia	22 (8,2)	9 (8,3)
Decreased appetite	20 (7,5)	15 (13,8)
Hypoalbuminaemia	14 (5,2)	11 (10,1)
Hypophosphataemia	14 (5,2)	6 (5,5)
Hypocalcaemia	12 (4,5)	10 (9,2)
Tumour lysis syndrome	10 (3,7)	1 (0,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	110 (41,2)	37 (33,9)
Back pain	36 (13,5)	10 (9,2)
Bone pain	31 (11,6)	8 (7,3)
Pain in extremity	25 (9,4)	8 (7,3)
Myalgia	19 (7,1)	6 (5,5)
Arthralgia	17 (6,4)	5 (4,6)
Muscle spasms	11 (4,1)	4 (3,7)
Musculoskeletal pain	11 (4,1)	3 (2,8)

Tabelle 8: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Blinatumomab** **N = 267**	**Chemotherapie[b]** **N = 109**
Nervous system disorders	141 (52,8)	46 (42,2)
Headache	79 (29,6)	32 (29,4)
Tremor	26 (9,7)	0 (0)
Dizziness	18 (6,7)	8 (7,3)
Somnolence	15 (5,6)	1 (0,9)
Paraesthesia	13 (4,9)	1 (0,9)
Psychiatric disorders	70 (26,2)	21 (19,3)
Insomnia	31 (11,6)	10 (9,2)
Anxiety	14 (5,2)	6 (5,5)
Renal and urinary disorders	36 (13,5)	24 (22,0)
Acute kidney injury	11 (4,1)	8 (7,3)
Reproductive system and breast disorders	13 (4,9)	3 (2,8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	102 (38,2)	37 (33,9)
Cough	42 (15,7)	6 (5,5)
Epistaxis	18 (6,7)	9 (8,3)
Dyspnoea	17 (6,4)	8 (7,3)
Oropharyngeal pain	15 (5,6)	7 (6,4)
Productive cough	13 (4,9)	1 (0,9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	93 (34,8)	41 (37,6)
Rash	20 (7,5)	13 (11,9)
Hyperhidrosis	11 (4,1)	2 (1,8)
Vascular disorders	64 (24,0)	28 (25,7)
Hypotension	33 (12,4)	13 (11,9)
Hypertension	18 (6,7)	9 (8,3)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. Gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Prüfärztin / der Prüfarzt auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung.
c. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4 G übernommen

FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 9: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[b]

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Blinatumomab** **N = 267**	**Chemotherapie[b]** **N = 109**
TOWER, Datenschnitt 14.03.2017		
Gesamtrate SUEs	168 (62,9)	49 (45,0)
Blood and lymphatic system disorders	38 (14,2)	17 (15,6)
Febrile neutropenia	24 (9,0)	12 (11,0)
Gastrointestinal disorders	10 (3,7)	2 (1,8)
General disorders and administration site conditions	27 (10,1)	2 (1,8)
Pyrexia	16 (6,0)	1 (0,9)
Immune system disorders	11 (4,1)	0 (0)
Infections and infestations	79 (29,6)	33 (30,3)
Sepsis	13 (4,9)	7 (6,4)
Pneumonia	10 (3,7)	2 (1,8)
Injury, poisoning and procedural complications	15 (5,6)	1 (0,9)
Metabolism and nutrition disorders	12 (4,5)	2 (1,8)
Nervous system disorders	21 (7,9)	4 (3,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (6,0)	5 (4,6)

a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Vergleichsarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. Gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Prüfärztin / der Prüfarzt auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung.
c. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4 G übernommen

FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Blinatumomab** **N = 267**	**Chemotherapie[b]** **N = 109**
TOWER, Datenschnitt 14.03.2017		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	231 (86,5)	100 (91,7)
Blood and lymphatic system disorders	154 (57,7)	75 (68,8)
Febrile neutropenia	58 (21,7)	38 (34,9)
Anaemia	53 (19,9)	38 (34,9)
Neutropenia	47 (17,6)	29 (26,6)
Thrombocytopenia	40 (15,0)	30 (27,5)
Cardiac disorders	13 (4,9)	4 (3,7)
Gastrointestinal disorders	21 (7,9)	15 (13,8)
General disorders and administration site conditions	47 (17,6)	16 (14,7)
Pyrexia	20 (7,5)	5 (4,6)
Hepatobiliary disorders	14 (5,2)	6 (5,5)
Immune system disorders	19 (7,1)	0 (0)
Infections and infestations	93 (34,8)	57 (52,3)
Sepsis	13 (4,9)	7 (6,4)
Device related infection	12 (4,5)	5 (4,6)
Pneumonia	11 (4,1)	11 (10,1)
Bacteraemia	2 (0,7)	6 (5,5)
Investigations	61 (22,8)	28 (25,7)
Alanine aminotransferase increased	15 (5,6)	9 (8,3)
White blood cell count decreased	13 (4,9)	6 (5,5)
Platelet count decreased	12 (4,5)	13 (11,9)
Neutrophil count decreased	10 (3,7)	11 (10,1)
Metabolism and nutrition disorders	40 (15,0)	26 (23,9)
Hypokalaemia	10 (3,7)	11 (10,1)
Hyperglycaemia	9 (3,4)	7 (6,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	18 (6,7)	6 (5,5)
Nervous system disorders	25 (9,4)	10 (9,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (7,9)	13 (11,9)
Vascular disorders	9 (3,4)	6 (5,5)

Tabelle 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. Chemotherapie[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c]	**Blinatumomab**	**Chemotherapie[b]**
PT[c]	**N = 267**	**N = 109**

a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Vergleichsarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. Gemäß Studienprotokoll standen 4 verschiedene Chemotherapie-Regime zur Auswahl, aus denen die Prüfärztin / der Prüfarzt auswählen konnte: FLAG ± Anthrazyklin-basierte Therapie oder Hochdosis-Cytarabin-basierte Therapie ± Anthrazyklin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Hochdosis-MTX-basierte Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder Clofarabin als Einzelmedikation oder Clofarabin-basierte Therapie; die Zuteilung erfolgte vor Randomisierung.
c. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4 G übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FLAG: Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis