

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 4 A

Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.06.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	30
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	60
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	71
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	73
4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	74
4.3.1.3.2.2 Komplette Remission (CR / CRh / CRi) – RCT.....	79
4.3.1.3.2.3 Minimale Resterkrankung (MRD) Remission – RCT.....	83
4.3.1.3.2.4 Morbidität (Symptome) – RCT.....	87
4.3.1.3.2.5 Lebensqualität – RCT.....	108

4.3.1.3.2.6	Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT.....	124
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	133
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	133
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	145
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	145
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	145
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	146
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	146
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	146
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	149
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	149
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	149
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	150
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	150
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	150
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	152
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	152
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	152
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	153
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	153
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	153
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	154
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	154
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	154
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	154
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	155
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	167
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	168
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	168
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	168
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	168
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	169
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	170
4.7	Referenzliste.....	170
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		180
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		185
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		187
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		189

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 208
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 224

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-10: Operationalisierung des Endpunkts OS	74
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-12: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) ...	80
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für komplette Remission (CR / CRh / CRi) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-15: Ergebnisse für komplette Remission (CR / CRh / CRi) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts MRD-Remission.....	84
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für minimale Resterkrankung (MRD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-18: Ergebnisse für MRD-Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität (Symptome)	87
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-21: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen	91
Tabelle 4-22: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung aus dem ALLSS Fragebogen	93

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Morbidität (Symptome aus dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse)	97
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Morbidität im Zyklus 1 (Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unterstützende Analyse anhand MMRM.....	99
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Morbidität im Zyklus 1 und 2 (Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unterstützende Analyse (deskriptive Auswertungen).....	103
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Morbidität (Symptome aus dem ALLSS Fragebogen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse).....	107
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität.....	109
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-29: Rücklaufquoten bei der Lebensqualitätserhebung aus EORTC QLQ-C30	112
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse).....	114
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Lebensqualität im Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unterstützende Analyse anhand MMRM.....	116
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Lebensqualität im Zyklus 1 und 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unterstützende Analyse (deskriptive Auswertungen).....	120
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitsstatus im Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unterstützende Analyse anhand LOCF.....	123
Tabelle 4-34: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten.....	124
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-37: Ergebnisse der expositionsadjustierten Inzidenzrate für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-39: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 00103310 (TOWER), MT103-211 und 20120310.....	135
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	147
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	147
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	148
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	148

Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	150
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	151
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-49: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen	158
Tabelle 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	168
Tabelle 4-51: Liste der eingeschlossenen Studien	170
Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 00103311	208
Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 00103311(TOWER).....	225

Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
Tabelle 4-B: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen.....	16
Tabelle 4-C: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
Tabelle 4-D: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab.....	36
Tabelle 4-E: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	187
Tabelle 4-F: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	189

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im FAS der TOWER-Studie	77
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des EFS bei Patienten im FAS der TOWER-Studie	78
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	79
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	83
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	86
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	108
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	124
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	132
Abbildung 4-10: Flow-Chart der Patienten in der Studie 00103311 (TOWER).....	223

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALLSS	Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BiTE [®]	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (bispecific T-cell engager)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CD	Cluster of Differentiation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRF	Case Report Form
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (complete remission with incomplete hematological recovery)
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenerholung (complete response without platelet recovery)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome)
CRsg	Komplette Remission laut Studiengruppen / -zentren (complete remission as defined by the study groups / sites)
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DMC	Data Monitoring Committee
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

Abkürzung	Bedeutung
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Als klinisch relevant angesehener Schwellenwert (minimally important difference)
MMRM	Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
n	Anzahl
n.a.	Nicht angegeben
n.b.	Nicht bestimmbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)

Abkürzung	Bedeutung
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Ph	Philadelphia-Chromosom
PRO	Patientenberichtete Outcomes (patient reported outcomes)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidiert oder refraktär
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz (risk difference)
RR	Relatives Risiko (risk ratio)
SAS	Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (upper limit of the normal range)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZNS	Zentralnervensystem (central nervous system)
z. B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻) rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten einer randomisierten, offenen Phase III Studie (*Studientypen*) im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (*Vergleichstherapie*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Datenquellen

Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß 726/2004 von Blinatumomab, das gemäß 141/2000 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 klassifiziert wurde, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) **als belegt**. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V).

Entsprechend der Forderungen der EMA, zusätzliche Nachweise für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuliefern (EMA 2015a; G-BA 2016b), basiert die erneute Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL in diesem Dossier auf den Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie 00103311 (TOWER) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Daten aus der einarmigen, offenen Phase II Studie MT103-211 (Zulassungsstudie), sowie die Daten einer retrospektiven Kohortenstudie (20120310), die bei der ersten Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind dargestellt, um die Stringenz der Ergebnisse unterstützend darzustellen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die Kriterien in Tabelle 4-A erfüllen.

Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Ph ⁻ r/r B-Vorläufer ALL	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen 2016a)
2	Intervention	Blinatumomab 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen 2016a)
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO nicht vorgelegt werden (G-BA 2017)
4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Absatz 2 VerfO (G-BA 2017)
5	Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Keine Vorgaben bezüglich der Studiendauer durch EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) oder die medizinischen Leitlinien in der Indikation (DGHO 2017; EMA 2016b; NCCN 2016)
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder Meta-Analyse von RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder ohne Vollständigkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder • Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien, oder • Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse 	Empfehlung gemäß § 5 Absatz 3 VerfO (G-BA 2017)
7	Publikationstyp	Vollpublikation zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	Publikationssprache	Deutsch und Englisch	Publikationen in anderer Sprache	

ALL: Akute lymphatische Leukämie; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur ; g: Gramm; µg: Mikrogramm; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert / refraktär; VerfO: Verfahrensordnung

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogenen Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) extrahiert und dokumentiert.

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die CONSORT-Checkliste ist für jede Studie separat in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

Wesentliche demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika in der Studie 00103311 (TOWER) wurden beschrieben.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich um eine einzige RCT (Amgen 2016b) handelt. Die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse sind mit der erhobenen Studie nicht gegeben. Es wurde kein adjustierter indirekter Vergleich herangezogen, da eine direkt vergleichende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Blinatumomab hat in den USA und der EU den Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease Designation) für die Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL erhalten (Amgen 2014b; EU Kommission 2009; FDA 2014). Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation wurde Blinatumomab in den USA der Status einer „Breakthrough Therapy“ zuerkannt und es durchlief ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (Amgen 2014a, 2014b; Sanford 2015).

Blinatumomab ist ein wichtiger Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für Patienten mit Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL, die bisher schwer zu behandeln waren, und nur eine geringe Chance auf eine komplette hämatologische Remission und damit eine potenzielle Heilung hatten (Kantarjian et al. 2017). Mit Blinatumomab können Patienten mit Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL mit einer teilweise ambulant durchführbaren Therapie eine längere Überlebenszeit und deutlich häufiger als bisher eine komplette Remission (CR) erreichen. Die Symptome der ALL gehen auf das veränderte Blutbild (Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie) zurück (DGHO 2017; Herold 2016). Eine CR geht mit einer Erholung des peripheren Blutbildes und einer Reduzierung der Blasten unter 5 % einher und führt zu einem Verschwinden bzw. einer Abnahme von krankheitsbedingten Symptomen (Cancer.Net 2016; EMA 2015b; NCI 2014).

Im Abschnitt 4.3.1.3.1 wird der Behandlungseffekt von Blinatumomab aufgezeigt und gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm bewertet. Bereits am 15. Dezember 2015 wurde das Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von

Blinatumomab begonnen. Zu diesem Zeitpunkt wurde ein Dossier zur Bewertung beim G-BA eingereicht. Der G-BA entschied sich vor dem Hintergrund, dass der pU verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels BLINCYTO® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, den Beschluss zu befristen (G-BA 2016b, 2016c). Die zu erbringenden Nachweise werden in dem hier vorliegenden Dossier zur Studie 00103311 (TOWER) dargestellt. Zusätzlich werden die Daten der Studie MT103-211 (Zulassungsstudie) und der retrospektiven Kohortenstudie (20120310) aus dem bereits vorliegenden Dossier unterstützend dargestellt. Die Daten zeigen konsistente Ergebnisse durch alle vorgelegten Studien und alle angeführten Nutzenkategorien für die Bewertung.

Alle Patienten wiesen zu Studienbeginn eine krankheitsbedingte Symptomatik (vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.2) auf. ALL-Patienten leiden aufgrund der explosionsartigen Vermehrung der Blasten im und außerhalb des Knochenmarks an massiven Krankheitssymptomen (DGHO 2017; Larson und Anastasi 2008), die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen. Klinisch sind Patienten unter anderem von Anämie, Fatigue, Infektionen, Blutungen und Schmerzen betroffen (Herold 2016; Kompetenznetz Leukämie 2017). Eine Chemotherapie wurde auch bei einem Rückfall als wichtigster Bestandteil der Behandlung bei ALL betrachtet (Kompetenznetz Leukämie 2017), obwohl bis dato keine eindeutigen Therapieempfehlungen vorliegen (DGHO 2017) und sollte aufgrund des schnellen Verlaufs und der Schwere der Erkrankung möglichst schnell eingeleitet werden.

Dies unterstreicht den Stellenwert der Therapie mit Blinatumomab. Für diese schwer zu behandelnde, häufig junge Patientenpopulation, die unter bisherigen Therapieregimen meist keine CR erreichte und damit keine Chance auf Heilung hatte, kann Blinatumomab dazu beitragen, den erheblichen therapeutischen Bedarf zu decken (Kantarjian et al. 2017). Der Zusatznutzen von Blinatumomab wird nachfolgend zusammenfassend dargestellt (vgl. Tabelle 4-B). Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab beruht auf den gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien (BMG 2014). Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV hergeleitet. Im Anschluss erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei der Betrachtung der Zusammenschau.

Tabelle 4-B: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]	
Mortalität			
OS	7,7 Monate [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate [2,9; 5,3]	HR: 0,71 [0,55; 0,93]	Beträchtlich
EFS	0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c vs. 0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c	HR: 0,55 [0,43; 0,71]	Erheblich
Morbidität			
Rate der CR / CRh / CRi ^a	43,9 % [37,9 %; 50,0 %] vs. 24,6 % [17,6 %; 32,8 %]	RR: 1,78 [1,29; 2,47] <i>inv^d. RR: 0,56 [0,40; 0,78]</i>	Beträchtlich
Rate der CR ^a	33,6 % [28,0 %; 39,5 %] vs. 15,7 % [10,0 %; 23,0 %]	RR: 2,14 [1,40; 3,28] <i>inv^d. RR: 0,47 [0,30; 0,71]</i>	Erheblich
MRD-Remissionsrate ^a	29,9 % [24,5 %; 35,7 %] vs. 14,2 % [8,8 %; 21,3 %]	RR: 2,11 [1,34; 3,32] <i>inv^d. RR: 0,47 [0,30; 0,75]</i>	Erheblich
Komplette MRD- Remissionsrate ^a	23,6 % [18,7 %; 29,1 %] vs. 9,0 % [4,7 %; 15,1 %]	RR: 2,64 [1,48; 4,71] <i>inv^d. RR: 0,38 [0,21; 0,68]</i>	Erheblich
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen			
Fatigue	1,0 Monate [0,5; 1,5] vs. 0,3 Monate [0,3; 0,5]	HR: 0,53 [0,40; 0,71]	Erheblich
Übelkeit und Erbrechen	4,2 Monate [3,1; 6,5] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,9]	HR: 0,36 [0,25; 0,51]	Erheblich
Schmerz	1,5 Monate [1,1; 2,0] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,54 [0,40; 0,73]	Erheblich
Atemnot	n.b. [n.b.; n.b.] vs. 2,3 Monate [1,2; n.b.]	HR: 0,59 [0,39; 0,87]	Beträchtlich
Insomnie	2,0 Monate [1,1; 6,2] vs. 1,0 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,79 [0,55; 1,11]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Appetitlosigkeit	3,1 Monate [2,3; 4,4] vs. 0,5 Monate [0,4; 1,0]	HR: 0,40 [0,28; 0,56]	Erheblich
Obstipation	n.b. [5,0; n.b.] vs. 1,7 Monate [1,0; n.b.]	HR: 0,48 [0,33; 0,71]	Erheblich
Diarrhö	6,0 Monate [3,4; n.b.] vs. 0,8 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,34 [0,23; 0,49]	Erheblich
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS Fragebogen			
Summe der Einzelwertungen	3,2 Monate [1,5; 5,1] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,54 [0,38; 0,76]	Beträchtlich

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer^b [95 %-KI]	
Fatigue (Müdigkeit)	3,2 Monate [1,4; 11,5] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,1]	HR: 0,54 [0,39; 0,77]	Beträchtlich
Fatigue (Schwäche)	2,5 Monate [1,0; 11,5] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,49 [0,35; 0,68]	Erheblich
Blutungen	n.b. [8,1; n.b.] vs. n.b. [2,4; n.b.]	HR: 0,78 [0,49; 1,24]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hämatome	n.b. [8,1; n.b.] vs. 2,3 Monate [0,9; n.b.]	HR: 0,50 [0,33; 0,76]	Beträchtlich
Gelenk- oder Knochenschmerzen	2,4 Monate [1,4; 3,9] vs. 1,4 Monate [1,0; n.b.]	HR: 0,87 [0,60; 1,27]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Fieber	0,5 Monate [0,3; 0,5] vs. 0,5 Monate [0,5; 0,9]	HR: 1,09 [0,80; 1,49]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Infektanfälligkeit	1,5 Monate [1,0; 3,0] vs. 0,6 Monate [0,5; 1,1]	HR: 0,65 [0,47; 0,90]	Beträchtlich
Appetitlosigkeit	1,4 Monate [1,0; 2,0] vs. 0,5 Monate [0,4; 1,4]	HR: 0,68 [0,49; 0,95]	Gering
Nachtschweiß	1,9 Monate [1,0; 6,5] vs. 1,4 Monate [0,9; n.b.]	HR: 0,97 [0,68; 1,40]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Geschwollene Lymphknoten	n.b. [n.b.; n.b.] vs. n.b. [n.b.; n.b.]	HR: 0,72 [0,40; 1,29]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Juckreiz	4,9 Monate [2,5; 6,0] vs. 2,3 Monate [0,9; n.b.]	HR: 0,62 [0,42; 0,92]	Gering
Atemnot	n.b. [5,0; n.b.] vs. 1,9 Monate [1,0; 2,6]	HR: 0,57 [0,38; 0,85]	Beträchtlich
Lebensqualität			
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen			
Allgemeiner Ge- sundheitszustand	8,1 Monate [2,8; n.b.] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,60 [0,42; 0,85]	Beträchtlich
Körperliche Funktion	1,5 Monate [1,0; 3,1] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,69 [0,50; 0,95]	Gering
Rollenfunktion	1,0 Monate [0,6; 1,8] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,0]	HR: 0,60 [0,44; 0,81]	Beträchtlich
Emotionale Funktion	11,5 Monate [6,7; n.b.] vs. 2,8 Monate [1,5; n.b.]	HR: 0,61 [0,40; 0,93]	Gering
Kognitive Funktion	2,0 Monate [1,4; 3,2] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,4]	HR: 0,67 [0,48; 0,92]	Gering
Soziale Funktion	1,1 Monate [1,0; 2,0] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,83 [0,60; 1,14]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Finanzielle Schwierigkeiten	17,7 Monate [4,4; n.b.] vs. 2,5 Monate [1,8; n.b.]	HR: 0,79 [0,51; 1,21]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer^b [95 %-KI]	
Sicherheit			
UE nach Therapiebeginn	98,5 % [96,2 %; 99,6 %] vs. 99,1 % [95,0 %; 100,0 %]	RR: 0,99 [0,97; 1,02]	Kein zusätzlicher Schaden
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn	86,5 % [81,8 %; 90,4 %] vs. 91,7 % [84,9 %; 96,2 %]	RR: 0,94 [0,88; 1,02]	Kein zusätzlicher Schaden
SUE nach Therapiebeginn	61,8 % [55,7 %; 67,7 %] vs. 45,0 % [35,4 %; 54,8 %]	RR: 1,37 [1,09; 1,73]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn	12,4 % [8,7 %; 16,9 %] vs. 8,3 % [3,8 %; 15,1 %]	RR: 1,50 [0,74; 3,02]	Kein zusätzlicher Schaden
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn	19,1 % [14,6 %; 24,3 %] vs. 17,4 % [10,8 %; 25,9 %]	RR: 1,10 [0,68; 1,77]	Kein zusätzlicher Schaden
<p>a: Innerhalb von zwei Behandlungszyklen.</p> <p>b: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).</p> <p>c: Entsprechend der Empfehlung der EMA (EMA 2016b) wurden Patienten, die innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen keine komplette Remission (CR / CRh / CRi) erreichen konnten, als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag (entspricht Monat 0) zugeordnet. Daher ist das 95 %-KI nicht bestimmbar.</p> <p>d: Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts, basierend auf den Allgemeinen Methoden, Version 4.2 (IQWiG 2016) wurde der Effektschätzer relatives Risiko (RR) invertiert.</p> <p>ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; inv. RR: invertiertes RR; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Amgen 2016b, 2017</p>			

Mortalität

Bei der Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Für den primären Endpunkt OS zeigte sich bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil mit nahezu einer Verdoppelung der Überlebenszeit (Median: 7,7 Monate, 95 %-KI [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate, 95 %-KI [2,9; 5,3]), im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im

Vergleichsarm behandelt wurden. So konnte durch eine Therapie mit Blinatumomab das Sterberisiko um 29 % gesenkt werden, verglichen zu einer Behandlung mit Chemotherapie (HR=0,71; 95 %-KI [0,55; 0,93]; p=0,012). Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung lag die Rate an Patienten, die nach einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm noch am Leben waren nahezu 40 % höher (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 34,3 % vs. 24,6 %). Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 34,7 % unter Blinatumomab im Vergleich zu 28,3 % unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Amgen 2016b).

Diese bisher nicht erreichte Verlängerung des Überlebens wurde von dem unterstützenden, medizinisch aussagekräftigen Endpunkt EFS bestätigt (HR=0,55; 95 %-KI [0,43; 0,71]; p < 0,001). Dabei lag der Anteil der überlebenden und rezidivfreien Patienten unter Blinatumomab im Studienzeitraum annähernd doppelt so hoch wie unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm (22,9 % vs. 11,2 %). Somit werden die Qualität und die Nachhaltigkeit der Remission bei einer Behandlung mit Blinatumomab verdeutlicht.

Die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 (Blinatumomab vs. Salvage-Chemotherapie: 6,1 Monate; 95 %-KI [4,2; 7,5] vs. 3,3 Monate; 95 %-KI [2,8; 3,6]) sind konsistent mit der aktuellen Studie 00103311 (TOWER) und untermauern zusätzlich die Überlegenheit von Blinatumomab hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Aufgrund der bisher nicht erreichten nachhaltigen deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer, ergibt sich bezogen auf die Nutzenkategorie Mortalität ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab.

Morbidität

Einen weiteren Endpunkt in der Studie 00103311 (TOWER) bildete der Kombinationsendpunkt CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen, der sich aus der kompletten Remission (CR) und weiteren Abstufungen der kompletten Remission (CRh oder CRi), jedoch immer mit einer Abnahme der Blasten ≤ 5 % zusammensetzt. Ebenso herangezogen wurde der Endpunkt MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen, der die Bestimmung eines tieferen Ansprechens der Therapie ermöglichte und als außerordentlich wichtiger prognostischer Faktor für die ALL gilt. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30 und des ALLSS Fragebogens erhoben.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Dimension Morbidität als erheblich einzustufen:

Komplette Remission (CR / CRh / CRi)

Ziel bei der Therapie der Ph⁺/r B-Vorläufer ALL ist es, eine CR zu erreichen (DGHO 2017; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2016). Neben dem patientenrelevanten Endpunkt CR wurde beim Wirksamkeitsendpunkt Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen auch eine komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) und eine komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRi) mit eingeschlossen. Die Abstufungen dieses Endpunkts setzen jeweils eine relevante Reduktion der Blasten $\leq 5\%$ voraus. Die Berücksichtigung der CRh und der CRi ist klinisch relevant, da sich bei intensiv vorbehandelten Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird, eine Verminderung der Symptomlast jedoch auch in diesem Fall verzeichnet werden kann.

Mit Blinatumomab konnten 43,9 % der Patienten eine CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichen. Dagegen erreichten nur 24,6 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm eine CR / CRh / CRi. Somit zeigte Blinatumomab einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustands (RR=1,78; 95 %-KI [1,29; 2,47]; $p < 0,001$). Dieser Vorteil wurde vor allem durch das Erreichen einer kompletten Remission mit einer vollständigen Erholung des peripheren Blutbildes (RR=2,14; 95 %-KI [1,40; 3,28]; $p < 0,001$) bestätigt. Der Vorteil von Blinatumomab spiegelt sich auch in der Dauer der CR / CRh / CRi wieder. Die Dauer der Remission von Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden und dabei ein Ansprechen erzielten, betrug im Median 7,3 Monate, während Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, nur 4,6 Monate rezidivfrei blieben. Somit zeigt Blinatumomab nicht nur einen Vorteil, um das Therapieziel (CR / CRh / CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen zu erreichen, sondern auch die Nachhaltigkeit des Ansprechens (Dauer der CR / CRh / CRi).

Diese Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) sind konsistent mit den Ergebnissen aus dem Vergleich mit der pivotalen Zulassungsstudie (42,9 %; 95 %-KI [35,7 %; 50,2 %]) und der retrospektiven Kohortenstudie (24,0 %; 95 %-KI [20,0 %; 27,0 %]).

Minimale Resterkrankung (MRD-Remission, MRD-Negativität)

Die MRD-Remission kann auch als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Durch die Bestimmung des MRD-Status kann festgestellt werden, ob Leukämiezellen nachweisbar sind oder vollständig zerstört wurden (Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2016). Die Feststellung des MRD-Status gehört in Deutschland mittlerweile zum Versorgungsstandard (DGHO 2017). Die MRD-Remission ist dabei definiert als die Reduktion der Leukämiezellen unter ein Level von 10^{-4} , was weniger als einer Leukämiezelle unter 10.000 Zellen entspricht und als MRD-Negativität bezeichnet wird. Die komplette MRD-Remission wird definiert über keine nachweisbaren leukämischen Zellen. Das Erreichen einer MRD-Remission ist essentiell in der Therapie der B-Vorläufer ALL, da die MRD-Negativität einen der bedeutendsten prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg und die Prognose dieser Patienten darstellt (Berry et al. 2017; Brüggemann et al. 2012; Topp et al. 2012) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 29,9 % der Patienten eine MRD-Remission, während nur 14,2 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm dieses tiefe Ansprechen erreichten (RR=2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$). Darüber hinaus hatten 23,6 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, gegenüber 9,0 % der Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, sogar eine komplette MRD-Remission unterhalb der Nachweisgrenze (RR=2,64; 95 %-KI [1,48; 4,71]; $p < 0,001$). Innerhalb der Gruppe der Responder (mit CR / CRh / CRi) erreichten 76,3 % bzw. 48,5 % der Patienten eine MRD-Negativität (Amgen 2016b; Kantarjian et al. 2017).

Die vergleichsweise hohe MRD-Remissionsrate zeigt die ausgeprägte therapeutische Wirksamkeit von Blinatumomab in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten.

Diese Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) sind konsistent mit den Ergebnissen aus der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 (MRD-Remissionsrate: 34,4 %; komplette MRD-Remissionsrate: 28,0 %).

Morbidität (Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 und dem ALLSS Fragebogen)

Die Betrachtung der Symptome gibt einen Hinweis darauf, wie sich ein Patient fühlt und wie er letztendlich seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann (IQWiG 2016). Für eine Erhebung dieses patientenrelevanten Endpunkts wurden die Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30 und des ALLSS-Fragebogens erhoben. Die Auswertung zeigte konsistente Resultate, so dass durch Überlappungen zwischen den beiden Fragebögen die Ergebnisse untermauert werden konnten.

Blinatumomab wies für alle Symptome, mit Ausnahme des Symptoms Insomnie, im EORTC QLQ-C30 Fragebogen einen statistisch signifikanten Vorteil bei einer Auswertung der Responderanalyse in Bezug auf eine klinisch relevante Verschlechterung der Symptome um zehn Punkte auf. Das Risiko für das Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte war bei einer Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm signifikant reduziert. Die Ergebnisse für die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte waren konsistent mit den unterstützenden Erhebungen der mittleren Veränderung ab Baseline. Generell berichteten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, in allen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 geringere ausgeprägte Symptome als Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden.

Der ALLSS Fragebogen wurde spezifisch für die Erfassung der Symptome bei einer Erkrankung des Patienten mit ALL entwickelt. Die Summe der Einzelwertungen aus dem ALLSS Fragebogen und die mediane Dauer für deren klinisch bedeutsame Verschlechterung ergab einen signifikanten Vorteil für Blinatumomab (3,2 Monate) gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm (0,9 Monate).

Insgesamt sind die Ergebnisse, erhoben mithilfe des EORTC QLQ-C30 sowie des ALLSS Fragebogens konsistent und verdeutlichen den Vorteil von einer Behandlung mit Blinatumomab.

Fazit zur Morbidität

Anhand der Auswertung für die Rate der kompletten Remission, des tiefen Ansprechens mittels der MRD-Remission und der Symptome wird aufgrund einer bisher nicht erreichten nachhaltigen großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, der Nachweis für einen erheblichen Zusatznutzen bezogen auf die Nutzenkategorie Morbidität von Blinatumomab erbracht.

Lebensqualität

Daten zur Bewertung der Lebensqualität wurden mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Für den allgemeinen Gesundheitszustand und alle Funktionsskalen ergab sich ein Vorteil für Blinatumomab hinsichtlich der Responderanalyse (klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität ab Baseline). Insbesondere mit Blick auf den allgemeinen Gesundheitszustand und das Eintreten einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung dieses Parameters zeigte Blinatumomab eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 40 %, im Vergleich zur Chemotherapie im Vergleichsarm (HR=0,60; 95 %-KI [0,42; 0,85]). Für die überwiegenden Funktionsskalen wies Blinatumomab einen Vorteil im Sinne einer statistisch signifikanten Risikoreduktion mit HRs unterhalb der Eins, bezüglich einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität ab Baseline auf.

Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität (IQWiG 2016), ergibt sich bezogen auf die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein beträchtlicher Zusatznutzen für eine Therapie mit Blinatumomab.

Sicherheit

Insgesamt traten in der Studie 00103311 (TOWER) bei 98,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden bzw. 99,1 % unter Chemotherapie unerwünschte Ereignisse (UE) nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf. Bei einer Behandlung mit Blinatumomab (86,5 %) traten weniger UE von Grad 3 CTCA oder höher nach Therapiebeginn auf, gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (91,7 %). UE nach Therapiebeginn, die zum Therapieabbruch führten (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 12,4 % vs. 8,3 %), therapiebedingte Therapieabbrüche (7,1 % bzw. 7,3 %) sowie Todesfälle aufgrund von UE nach Therapiebeginn (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 19,1 % vs. 17,4 %) waren im gleichen Umfang bei beiden Behandlungsarmen vorhanden, während therapiebedingte Todesfälle mehr als doppelt so häufig auftraten unter

Chemotherapie (3,0 % vs. 7,3 %). Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, hatten eine längere Expositionsdauer bezogen auf die Behandlungsdauer, als Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (89,0 Patientenjahre vs. 14,8 Patientenjahre). Für einen Vergleich der Behandlungsarme wurde die expositionsadjustierte Inzidenzrate bei einer Behandlung mit Blinatumomab unterstützend betrachtet. Die expositionsadjustierten Inzidenzraten bei Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm für alle UE (4.615,7 vs. 13.763,5; $p < 0,0001$), UE von mindestens Grad 3 CTCAE (1.073,0 vs. 4.527,0; $p < 0,0001$), SUE (349,4 vs. 641,9; $p < 0,0001$), Therapieabbrüche aufgrund von UE (44,9 vs. 87,8; $p=0,0483$) und Todesfälle in Folge eines UE (57,3 vs. 128,4; $p=0,0051$) nach Therapiebeginn waren für eine Therapie mit Blinatumomab konsistent und deutlich geringer.

UE von besonderem Interesse, die nach Therapiebeginn auftraten im Vergleich zwischen einer Behandlung mit Blinatumomab und einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm waren Infektionen (64,0 % vs. 72,5 %), Tumorlyse-Syndrom (3,7 % vs. 0,9 %) und Medikationsfehler (4,5 % vs. 0 %), sowie erhöhte Leberwerte (21,7 % vs. 24,8 %). Während neurologische Ereignisse aller Schweregrade unter Blinatumomab etwas häufiger vorkamen (61,0 % vs. 49,5 %), traten klinisch besonders relevante neurologische UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn in vergleichbarer Häufigkeit auf (9,4 % vs. 8,3 %). Neutropenien (41,6 % vs. 64,2 %) und Neutropenien von mindestens Grad 3 CTCAE (37,8 % vs. 57,8 %) nach Therapiebeginn traten bei einer Chemotherapie im Vergleichsarm deutlich häufiger auf. Infektionen sind bei den durch ihre Grunderkrankung und die Vortherapien erheblich immunkompromittierten Patienten eine typische Symptomatik und Komplikation. Die klinisch besonders relevante Rate an Infektionen von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn war unter einer Behandlung mit Blinatumomab deutlich niedriger (34,1 % vs. 52,3 %).

Da Blinatumomab in Deutschland entwickelt wurde und bereits zahlreiche klinische Studien zu Blinatumomab an deutschen Zentren durchgeführt wurden, besteht ein hoher Erfahrungsschatz im Umgang mit dieser Therapie und deren potenziellen Nebenwirkungen. Neben einer Hospitalisierung für die ersten neun Tage des ersten Blinatumomab-Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus trägt auch dies zur Risikominimierung bei.

Insgesamt ist kein zusätzlicher Schaden durch Blinatumomab belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Blinatumomab, ein BiTE[®]-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist der erste innovative Wirkstoff für Patienten mit Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL, der in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Blinatumomab trägt erheblich dazu bei, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser seltenen, lebensbedrohlichen Erkrankung zu decken.

Vor der Markteinführung von Blinatumomab im Dezember 2015 konnten Patienten lediglich mit intensiven, hochtoxischen Salvage-Chemotherapien, palliativ oder im Rahmen von

klinischen Studien behandelt werden und hatten eine sehr geringe Chance auf Heilung. Bis dato liegen keine klaren Therapieempfehlungen der Leitlinien vor, so dass bei Patienten mit einem Rückfall überwiegend die Behandlung im Rahmen von klinischen Studien stattfindet. Mit Blinatumomab ist es nun möglich, diesen schwer zu behandelnden Patienten eine neue und wirksame Therapieoption anzubieten und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung zu geben.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL daher als **beträchtlich** einzustufen.

Zusammenfassend ergibt sich der beträchtliche Zusatznutzen bei intensiv vorbehandelten und bisher schwer zu behandelnden Patienten mit gravierenden krankheitsbedingten Symptomen (vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.2) auf Grund folgender Ergebnisse:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Nahezu Verdoppelung des Überlebens unter Blinatumomab (7,7 Monate vs. 4,0 Monate unter Chemotherapie im Vergleichsarm), sowie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 %.
- Verbesserung der allgemeinen und krankheitsbedingten Symptome, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die zum ersten Mal in einer Phase III Studie im Indikationsfeld der ALL untersucht wurden.
- Hohe Rate an Patienten mit kompletter Remission (CR / CRh / CRi) unter Blinatumomab (43,9 % vs. 24,6 % unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm) und damit Linderung bzw. Verschwinden der krankheitsspezifischen Symptome.
- Hohe MRD-Remissionsrate und damit ein besonders tiefes Therapieansprechen und folglich eine Reduktion der Krankheitslast bei 29,9 % der Patienten (vs. 14,2 % unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm), sowie eine hohe komplette MRD-Remissionsrate bei über 23 % der Patienten, deren leukämische Blasten unterhalb der Nachweisgrenze lagen (23,6 % vs. 9,0 %).
- Blinatumomab weist im Vergleich zur Chemotherapie eine deutlich bessere Wirksamkeit bei vergleichsweise guter Verträglichkeit auf, obwohl die Patienten unter Blinatumomab eine signifikant längere Expositionsdauer aufwiesen (89,0 Patientenjahre vs. 14,8 Patientenjahre). Das Sicherheitsprofil von Blinatumomab in der TOWER-Studie war konsistent zu dem aus der Zulassungstudie.
- Wichtige UE von mindestens Grad 3 CTCAE (bspw. Neutropenien oder Infektionen) traten unter Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie seltener auf.
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: zwölf der Zentren und insgesamt 41 der eingeschlossenen Patienten (10,1 %) in Studie 00103311 (TOWER) und 24 % der Zentren in Zulassungsstudie MT103-211 stammen aus Deutschland.

Bei der Ph⁺/r B-Vorläufer ALL besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame immunonkologische Therapieoption zur Verfügung, die ihr Überleben verlängert, die krankheitsbedingten schwerwiegenden Symptome abschwächt, die Erkrankung spürbar lindert und ihre Chance auf Heilung im Vergleich zur bisherigen Salvage-Chemotherapie beträchtlich erhöht.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻) rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten einer randomisierten, offenen Phase III Studie (*Studientypen*) im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (*Vergleichstherapie*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß 726/2004 von Blinatumomab, das gemäß 141/2000 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 klassifiziert wurde, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) **als belegt**. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die Kriterien in Tabelle 4-C erfüllen.

Tabelle 4-C: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Ph r/r B-Vorläufer ALL	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen 2016a)
2 Intervention	Blinatumomab 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen 2016a)
3 Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Verfo nicht vorgelegt werden (G-BA 2017)
4 Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Absatz 2 Verfo (G-BA 2017)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung	
5	Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Keine Vorgaben bezüglich der Studiendauer durch EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) oder die medizinischen Leitlinien in der Indikation (DGHO 2017; EMA 2016b; NCCN 2016)
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder Meta-Analyse von RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder ohne Vollständigkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder • Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien, oder • Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse 	Empfehlung gemäß § 5 Absatz 3 VerFO (G-BA 2017)
7	Publikationstyp	Vollpublikation zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	Publikationssprache	Deutsch und Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur ; g: Gramm; µg: Mikrogramm; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert / refraktär; VerFO: Verfahrensordnung</p>				

Das Einschlusskriterium **Patientenpopulation** bildet die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Blinatumomab ab (Amgen 2016a). Die zugelassene Dosierung von Blinatumomab wird anhand des Einschlusskriteriums **Intervention** abgebildet (Amgen 2016a). Das Einschlusskriterium **Vergleichstherapie** wird nicht eingeschränkt, da Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT bei Orphan Drugs nicht vorgelegt werden müssen (G-BA 2017) und ein Vergleich mit einer ZVT auf freiwilliger Basis zur weiteren Unterstützung der Zulassungsdaten durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) erfolgt. Das Einschlusskriterium **Endpunkte** bezieht sich auf Studien, in denen mindestens ein relevanter Endpunkt zur Auswertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab untersucht worden ist. Das Einschlusskriterium **Studiendauer** wird nicht eingeschränkt, da es keine Vorgaben bezüglich der Dauer, sowohl durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) als auch in den medizinischen Leitlinien in der Indikation gibt (DGHO 2017; EMA 2016b; NCCN 2016). Anhand des Einschlusskriteriums **Studientyp** werden nur randomisierte kontrollierte klinische

Studien (RCT) oder darauf beruhende Meta-Analysen oder systematische Übersichtsarbeiten einbezogen. Ausgeschlossen werden Studien oder Publikationen, die keine vollständigen und relevanten Ergebnisse liefern und weder in deutscher noch englischer Sprache vorliegen. Außerdem werden Studien ausgeschlossen, die weder randomisiert noch kontrolliert sind.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche, zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools, erfolgte am 20.03.2017 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. Die Suchstrategie wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit angepasster Suchstrategie durchgeführt.

Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der resultierenden Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Zwei Reviewer nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogenen Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene wie auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) extrahiert und dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die CONSORT-Checkliste ist für jede Studie separat in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie

Folgende Patientencharakteristika der Studie 00103311 (TOWER) werden im vorliegenden Dossier dargestellt.

Demografische Charakteristika:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Altersgruppen (< 35 Jahre, 35 bis 54 Jahre, 55 bis 64 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Alter (Jahre)
- Geografische Region (Europa, Vereinigte Staaten von Amerika, restliche Welt)
- Ethnie (indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen, Asiatisch, Schwarze / Afroamerikaner, gemischte Ethnie, Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner, Andere, Weiße)

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Krankheitsstatus (Schlüsselkriterien) (refraktär zur Ersttherapie oder Salvage-Therapie, erstes Rezidiv nach einer ersten Remissionsdauer von unter zwölf Monaten, zweites oder höheres Rezidiv, Rezidiv nach einer allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT), keine der Kriterien zutreffend)
- Vorherige alloHSZT (ja, nein, unbekannt)
- Anzahl der vorherigen Salvage-Therapien (0, 1, 2, 3, > 3)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (0, 1, 2, > 2)
- Ausgangswert der Blasten im Knochenmark nach Auswertung des Zentrallabors ($\leq 5\%$, $> 5\%$ bis $< 10\%$, 10% bis $< 50\%$, $\geq 50\%$)
- Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) > das 3-fache der oberen Grenze des Normalwerts (ULN) (ja, nein, unbekannt)

- Ausgangswert der absoluten Leukozytenzahl ($10^9/l$)
- Ausgangswert der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) ($10^9/l$)
- Ausgangswert der Thrombozyten ($10^9/l$)
- Ausgangswert des Hämoglobins (g/l)

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte der Studie 00103311 (TOWER) (Amgen 2016b)

Die patientenrelevanten Endpunkte aus der eingeschlossenen Studie, die im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab untersucht wurden, sind in Tabelle 4-D nach Kategorien zusammengefasst. Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte werden im nachfolgenden Text begründet.

Tabelle 4-D: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
Gesamtüberleben (OS)	•			
<i>EFS</i>	•	•		
Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen		•		
<i>Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen</i>		•		
MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen		•		
<i>Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen</i>		•		
Morbidität (Symptome)				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen		•		
<i>Mittlere Veränderung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline</i>		•		
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS Fragebogen		•		
Lebensqualität				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen			•	
<i>Mittlere Veränderung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline</i>			•	
<i>Mittlere Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline</i>			•	
Sicherheitsrelevante Endpunkte				•
ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; CR: Komplette Remission; CRh: CR mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: CR mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben Quelle: Amgen 2016b				

Gesamtüberleben (OS)

a. *Patientenrelevanz*

Der Endpunkt OS ermöglicht eine direkte Bewertung des patientenrelevanten Effekts Verlängerung des Überlebens (gemäß AM-NutzenV (BMG 2014)). Damit ist der Endpunkt patientenrelevant.

b. *Operationalisierung*

Gesamtüberleben (OS)

Gesamtüberleben (OS) wurde als der primäre Endpunkt in der Studie 00103311 (TOWER) definiert. Der Endpunkt OS beschreibt den Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Die Beobachtung der Patienten fand ab dem ersten Tag kontinuierlich statt. Zusätzlich wurde in der Langzeit-Nachbeobachtungsuntersuchung ca. alle drei Monate das Gesamtüberleben erhoben; wenn der Patient nicht persönlich erschien, auch durch einen telefonischen Kontakt.

In der Blinatumomab-Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie (20120310) wurde OS als ein wichtiger Endpunkt untersucht. Die Ergebnisse aus den beiden Studien werden im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Ereignisfreies Überleben (EFS) wird als unterstützender Endpunkt zu OS dargestellt. Das EFS definiert sich in der Studie 00103311 (TOWER) über den 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. Patienten die eine CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen nicht erreichen konnten, wurden mit einem Versagen der Behandlung gewertet und somit einem EFS von einem Tag zugeordnet. Patienten mit einer isolierten Leukämie des zentralen Nervensystems, die nicht den bisher genannten Kriterien entsprachen, erhielten zusätzlich eine Zentralnervensystem-(ZNS)-spezifische Therapie und konnten die Studie fortsetzen. Dagegen wurde ein isoliertes neurologisches Vorkommen als ein Ereignis gewertet. Blutwerte zur Überwachung der kompletten Remission wurden in der Screeningphase, am Tag 1, Tag 2, Tag 8 und am Tag 15 sowie am Ende des Zyklus und in der Sicherheits- sowie der Langzeit-Nachbeobachtungsphase erhoben.

c. *Validität*

Das OS sowie das EFS wurden in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft. Die Validität des Endpunkts OS ist gegeben.

Komplette Remission (CR / CRh / CRi)

a. Patientenrelevanz

Die drei Endpunkte Rate der CR, CRh oder CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen sind relevante Endpunkte für eine Beurteilung und sind das Hauptziel beim Management von Rezidivpatienten (DGHO 2017; Gökbuget et al. 2012b; Jain et al. 2015). Die chemotherapeutische Behandlung einer ALL zielt auf eine Eradikation der leukämisch transformierten Stammzellen und das Erreichen einer CR ab (DGHO 2017; Herold 2016). Eine hohe Rate der CR, CRh oder CRi durch den therapeutischen Effekt von Blinatumomab geht einher mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten. Diese Verbesserung des Gesundheitszustandes resultiert aus einer Normalisierung der Blutwerte und kann mit einem Rückgang klinischer Symptome einer Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL Erkrankung verknüpft werden. Bei einer aktuellen retrospektiven Analyse konnte die Auswirkung einer kompletten oder einer partiellen Remission (CR / CRp) mit einer deutlichen Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens gezeigt werden (Jain et al. 2015). Das Erreichen einer CR ist insbesondere im Rezidiv Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben (Gökbuget et al. 2016; Kantarjian et al. 2010; O'Brien et al. 2008; Oriol et al. 2010) bzw. die Heilung der Erkrankung und Voraussetzung für eine alloHSZT (Brentjens et al. 2013; DGHO 2017; Gökbuget et al. 2012a; Kantarjian et al. 2017). Damit sind dies patientenrelevante Endpunkte.

- Verschwinden der krankheitsbedingten Symptome

Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL leiden aufgrund einer zunehmenden Insuffizienz der Hämatopoese und der Verdrängung des normalen blutbildenden Knochenmark durch die leukämischen Blasten, beispielsweise unter Blutungen infolge von Thrombozytopenie, Beschwerden infolge einer Anämie und erhöhter Infektanfälligkeit infolge von Granulozytopenie (DGHO 2017; Herold 2016; NCI 2014). Die CR ist definiert als ein vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren klinischen Anzeichen und Symptome bei malignen Lymphomen (Cheson et al. 2007). Als Kriterien einer CR gelten gemäß der ALL-Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen (Blasten) unter 5 % im Knochenmark ohne Nachweis von peripheren Blasten und eine Normalisierung des peripheren Blutbildes (NCCN 2016). Wenn nur eine partielle Erholung des peripheren Blutbildes eintritt (Thrombozyten > 50.000 pro µl und Granulozyten > 500 pro µl), jedoch die Zahl der Blasten im Knochenmark unter 5 % fällt, ist dies definiert als eine komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh). Bei einer unvollständigen Wiederherstellung des peripheren Blutbildes mit einem Anteil an Blasten unter 5 % (CRi), erreichen die Thrombozyten oder Neutrophilen nicht den Normbereich (Thrombozyten < 100.000 pro µl oder Granulozyten < 1.000 pro µl). Bei dieser Kombination der Endpunkte handelt es sich um eine Abstufung der einzelnen Merkmale, jedoch bei allein drei Endpunkten gleichwertig um die relevante Reduktion der Blasten ≤ 5 % (Pui et al. 2008; Sebban et al. 1995). Die Berücksichtigung der CRh

und CRi ist klinisch relevant, da sich bei intensiv vorbehandelten Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird. Eine CRh oder CRi geht jedoch ebenso wie eine CR in der Regel mit einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustands einher, da dem morphologisch fassbaren Rückgang der Erkrankung (Blasten im Knochenmark, Regeneration des peripheren Bluts) ein Abnehmen der Fatigue-Symptome, Verbesserung des Allgemeinbefindens durch stabilisierte Blutwerte, geringere Infektanfälligkeit aber auch insbesondere die Zunahme an Lebensqualität folgt. Des Weiteren ist es für Patienten möglich, nach dem Erzielen einer CRh oder CRi eine CR zu erreichen.

- Prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), des NCCN und der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) ist die CR das Ziel einer Therapie bei der ALL. Das Erreichen einer CR (bzw. CRh oder CRi) ist ein positiver prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben bzw. eine Heilung der Erkrankung (DGHO 2017; Kantarjian et al. 2010; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2016; O'Brien et al. 2008; Saltman et al. 2015; Walter et al. 2010). Folglich hat die CR neben einem hohen prognostischen Wert auch eine direkte Auswirkung auf die Therapieentscheidung (DGHO 2017; Gökbuget et al. 2012a). Der prognostische Wert der CR und die Relevanz für den Patienten wurden im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen in der Indikation Leukämie zudem vom G-BA bestätigt (G-BA 2013a, 2013b).

Aufgrund der direkten Auswirkungen auf den Gesundheitszustand des Patienten und der Relevanz in der Therapiesteuerung ist die komplette Remission (CR / CRh / CRi) als patientenrelevanter Endpunkt zu definieren.

b. Operationalisierung

Die Rate der CR / CRh / CRi stellt einen kombinierten Endpunkt dar und beschreibt den Anteil an Patienten, die eine CR, CRh oder CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreicht haben. Der Endpunkt wurde anhand der folgenden Kriterien definiert:

CR:

- ≤ 5 % Blasten im Knochenmark
- Kein Nachweis einer Erkrankung
- Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes:
 - Thrombozyten > 100.000 pro Mikroliter (μl) und
 - ANC > 1.000 pro μl

CRh:

- ≤ 5 % Blasten im Knochenmark
- Kein Nachweis einer Erkrankung
- Partielle Erholung des peripheren Blutbildes:
 - Thrombozyten > 50.000 pro μl und
 - ANC > 500 pro μl

CRi:

- ≤ 5 % Blasten im Knochenmark
- Kein Nachweis einer Erkrankung
- Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes:
 - Thrombozyten > 100.000 pro μl oder
 - ANC > 1.000 pro μl

Alle drei Kriterien enthalten die relevante Einschränkung mit einer Blastenzahl ≤ 5 %. Patienten, die sowohl die Kriterien für CRh als auch für CRi erfüllten, wurden den Patienten mit CRh zugeordnet. Wenn die Kriterien für CRi und blastenfreies Knochenmark (definiert als ≤ 5 % Blasten im peripheren Blutbild) von Patienten erfüllt wurden, wurden diese Patienten CRi zugeordnet. Damit Überschneidungen zwischen den verschiedenen Kategorien der kompletten Remission vermieden werden konnten, wurden für die Analyse des Endpunkts Rate der CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen nur die Patienten unter Ausschluss der CRh berücksichtigt.

Die Analyse des Endpunkts Rate der CR / CRh / CRi wurde durch eine Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes am Ende jedes Behandlungszyklus durchgeführt. Bei Hinweisen auf extramedulläre Läsionen wurden diese nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al. 2007) ausgewertet und mit einem hämatologischen Rückfall gleichgesetzt.

Zur Bestimmung einer kompletten Remission wurden die Blutwerte in der Screeningphase, am Tag 1, Tag 2, Tag 8 und Tag 15 sowie am Ende des Zyklus und in der Sicherheits- sowie der Langzeit-Nachbeobachtungsphase durch das Studienzentrum erhoben. Die Knochenmarksentnahme fand in der Screeningphase, am Ende des Zyklus und bei der Sicherheits- sowie der Langzeit-Nachbeobachtungsuntersuchung statt. In der Blinatumomab-Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie (20120310) wurde die komplette Remission (CR / CRh) als ein wichtiger Endpunkt untersucht. Die Ergebnisse aus den beiden Studien werden im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

c. Validität

Die Definition dieses Endpunkts entspricht den aktuell geltenden Leitlinien (DGHO 2017; NCCN 2016) und basiert auf hämatologischen Auswertungen des Knochenmarks

und des peripheren Blutbildes. Die Akzeptanz der kompletten Remission als primären Endpunkt in der Zulassungsstudie MT103-211 durch die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden (EMA und FDA) bestätigt deren Patientenrelevanz. In der Nutzenbewertung von Blinatumomab durch den G-BA wird eine komplette Remission als wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung gesehen, für eine Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt wird jedoch die Verbindung mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen gefordert (G-BA 2016b). In diesem Dossier werden die Symptome unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt, daher ist die Verbindung von kompletter Remission mit Symptomen gegeben. Zudem zeigt eine Meta-Analyse, die 24 Publikationen / Studien mit insgesamt 2.622 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL einschloss und die die Untersuchung des OS sowie der CR-Raten zum Ziel hatte, dass die CR einer der wesentlichen Endpunkte in der Therapie der ALL ist (EMA 2015a). Wie wesentlich die CR für das Gesamtüberleben der Patienten ist, wird darüber hinaus auch durch eine aktuelle, retrospektive Analyse von 463 Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL, die am MD Anderson Cancer Center behandelt wurden, verdeutlicht (Jain et al. 2015): Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit CR oder kompletter Remission mit partieller Wiederherstellung der Thrombozyten (CRp) betrug 14,7 Monate, während dieses bei Patienten ohne CR nur bei 4,7 Monaten lag.

Extramedulläre Läsionen wurden nach dem Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al. 2007) bewertet. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Alle hämatologischen Untersuchungen des Knochenmarks wurden in einem Referenzlabor überprüft. Der Endpunkt wurde durch eine regelhafte klinische Erhebung gemessen und unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide zu betrachten.

Minimale Resterkrankung (MRD) Remission

a. Patientenrelevanz

Die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge ist Versorgungsstandard und fester Bestandteil in der Therapie der ALL (Bergfelt et al. 2015; Brüggemann et al. 2012; DGHO 2017; Gökbüget et al. 2004; NCCN 2016). Die Auswertung der MRD ist im Vergleich zur CR sensitiver und ermöglicht eine Präzisierung der Vorhersagen, da noch eine Leukämiezelle unter 10.000 gesunden Knochenmarkzellen nachgewiesen werden kann. Die MRD-Remission ist laut der Leitlinien zu jedem Zeitpunkt während und nach der Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor bei der Behandlung der ALL (Toubai et al. 2005), gehört damit zu den Standard-Responsekriterien und wird zur Definition des Therapieansprechens herangezogen (DGHO 2017; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2016). Die herausragende Bedeutung des MRD-Status wird in zahlreichen Veröffentlichungen zu Studien der GMALL und weiterer Studiengruppen unterstrichen,

in denen verschiedene Patientengruppen berücksichtigt wurden, u.a. Erwachsene mit Ph⁻ oder Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL, Patienten mit Ph- B-Vorläufer ALL von 15 bis 60 Jahren, Patienten bis 30 Jahre mit B-Vorläufer ALL oder andere Patientengruppen mit verschiedenen Formen der ALL (Borowitz et al. 2015; Brüggemann et al. 2012; Gökbuget et al. 2012a; Raff et al. 2007; Ribera et al. 2014; Short et al. 2016; Topp et al. 2012; van Dongen et al. 2015; Zugmaier et al. 2015). Insbesondere wird in den genannten Studien die in der hier vorliegenden Studie 00103311 (TOWER) betrachtete Patientenpopulation abgedeckt, womit von einer Übertragbarkeit der Patientenrelevanz der MRD-Remission ausgegangen werden kann. Eine MRD-Negativität spiegelt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes durch die Reduktion des Blastenanteils unter ein definiertes Level, folglich einer Normalisierung des peripheren Blutbildes und einer Heilung der hämatopoetischen Insuffizienz, wider (DGHO 2017). Die MRD-Remission kann gleichbedeutend als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Damit kommt es zu einer Abnahme von krankheitsspezifischen Symptomen (Cancer.Net 2016; DGHO 2017; EMA 2015b; Herold 2016) wie den Fatigue-Symptomen und einer erhöhten Infektanfälligkeit. Eine solche Verbesserung des Gesundheitszustandes geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität (Hellström-Lindberg et al. 2003) einher und wird mit einer Verlängerung der Lebensdauer (Kantarjian et al. 2017; Ravandi et al. 2016; Ribera et al. 2014; Zugmaier et al. 2015) assoziiert. So konnte Gökbuget et al. bestätigen, dass Patienten mit einer MRD-Remission (MRD-Negativität; auch als molekulare CR bezeichnet) nach initialer Konsolidierungstherapie (Woche 16) eine signifikant höhere, nahezu verdoppelte Überlebenswahrscheinlichkeit hatten (80 % vs. 42 %; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Patienten mit molekularem Versagen (Gökbuget et al. 2012a). Es ist daher mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass auch bei Patienten mit r/r ALL die MRD-Remission einen wesentlichen prognostischen Faktor bezüglich des Überlebens darstellt (Berry et al. 2017; Kantarjian et al. 2017). Sowohl die MRD-Remissionsrate, als auch die komplette MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen stellen patientenrelevante Endpunkte dar, da der Rückgang der MRD das Ansprechen auf die Therapie widerspiegelt und damit zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands des Patienten führt.

b. Operationalisierung

MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen

Die MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen wurde bestimmt durch eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter 10^{-4} (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze $< 10^{-4}$ wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert. Die Bestimmung der MRD-Remissionsrate wurde mithilfe einer Polymerasekettenreaktion oder einer Durchflusszytometrie durchgeführt.

Proben der Knochenmarksentnahme in der Screeningphase und am Ende des ersten und zweiten Behandlungszyklus wurden in einem Zentrallabor untersucht. Wenn es bis zum Ende des letzten Induktions- und Konsolidierungszyklus nicht zu einem Rückfall kam,

wurde eine Knochenmarksentnahme alle drei Monate bis zu einem Rückfall durchgeführt. In der Blinatumomab-Zulassungsstudie MT103-211 wurde die MRD-Remissionsrate (MRD-Negativität) als ein wichtiger Endpunkt untersucht. Die Ergebnisse aus den beiden Studien werden im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen

Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier als unterstützender Endpunkt zur MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen dargestellt. Die komplette MRD-Remission wird definiert über keine nachweisbaren leukämischen Zellen. Dieser unterstützende Endpunkt erfasst somit eine noch strengere Definition der MRD-Remissionsrate ohne Nachweis eines leukämischen Blasten im Knochenmark.

c. Validität

Die Auswertung der MRD erfolgte gemäß der Empfehlung der GMALL und der Leitlinien der DGHO und NCCN durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Durchflusszytometrie in einem zentralen Referenzlabor (DGHO 2017; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2016). Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist als valide zu betrachten.

Morbidität

a. Patientenrelevanz

Dem IQWiG folgend ist die Morbidität eine direkt patientenrelevante Zielgröße für die Progression der Erkrankung (IQWiG 2016). Morbidität wurde in der Studie 00103311 (TOWER) über die Symptome mittels der patientenberichteten Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO) erfasst. Darüber hinaus sah der G-BA eine Verknüpfung von Symptomen mit einer kompletten Remission als notwendig an (G-BA 2016b). Da PRO direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten widerspiegeln (EMA 2016a), sind sie unmittelbar als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten (G-BA 2012, 2015a, 2015b).

b. Operationalisierung

Der Endpunkt Morbidität wurde in der Studie 00103311 (TOWER) mithilfe des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ C30) und mithilfe der Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale (ALLSS) erhoben.

Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Responderanalyse)

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem globalen Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), einem Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten. Für den Endpunkt Morbidität werden die folgenden Symptomskalen berücksichtigt:

- Fatigue
- Übelkeit und Erbrechen
- Schmerz
- Atemnot
- Insomnie
- Appetitlosigkeit
- Obstipation
- Diarrhö

Die Antworten zu diesen Symptomskalen wurden mittels Score-Punkten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Scores wurden für die Analyse von 0 bis 100 transformiert, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt.

Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum zwischen Randomisierung des Patienten und Eintreten einer Erhöhung des Scores um zehn Punkte.

Mittlere Veränderung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline

Zusätzlich zur Responderanalyse wurden die Veränderungen zur Baseline bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens für zwei Behandlungszyklen dargestellt. Standardisierte Mittelwertsdifferenzen mittels Hedges'g konnten aufgrund der geringen Patientenzahlen im Vergleichsarm nur für den Zyklus 1 berechnet werden.

Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS-Fragebogen (Responderanalyse)

Der ALLSS-Fragebogen besteht aus zwölf Einzelfragen, die zu neun Skalen abgeleitet werden. Für den Endpunkt Morbidität werden der ALLSS-Gesamtscore (Summe der Einzelwertungen) und die folgenden Symptomskalen berücksichtigt:

- Fatigue (Müdigkeit)
- Fatigue (Schwäche)
- Blutungen

- Hämatome
- Gelenk- oder Knochenschmerzen
- Fieber
- Infektanfälligkeit
- Appetitlosigkeit
- Nachtschweiß
- Geschwollene Lymphknoten
- Juckreiz
- Atemnot

Die Antworten zu diesen Symptomskalen wurden ebenfalls mittels Score-Punkten bewertet: 0 = überhaupt nicht / nie, 1 = wenig / selten, 2 = moderat / manchmal, 3 = mäßig / oft, 4 = sehr / immer. Der Gesamtscore wurde abgeleitet aus der Summe der zwölf Einzelscores und kann jeden ganzzahligen Wert von 0 bis 48 annehmen.

Hinsichtlich der einzelnen Symptomskalen beschreibt der Endpunkt den Zeitraum zwischen Randomisierung des Patienten und Eintreten einer Abnahme des Scores in mindestens einer Kategorie.

Hinsichtlich des Gesamtscores beschreibt der Endpunkt den Zeitraum zwischen Randomisierung des Patienten und der ALLSS-Response, definiert als Abnahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung des ALLSS-Gesamtscores zu Baseline.

Die Erhebung der Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30 und des ALLSS-Fragebogens fand im ersten Zyklus jeweils am Tag 1, Tag 8, Tag 15 und am Ende des Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) statt. In den darauf folgenden Zyklen 2 bis 5 wurde der Fragebogen am Tag 1, Tag 15 und am Ende des Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) ausgefüllt. Zusätzlich wurde der Fragebogen bei der Sicherheitsnachbeobachtung erhoben. Der Patient beantwortete den Fragebogen vor den klinischen Untersuchungen oder bevor er mit Blinatumomab oder einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurde. Patienten, die den Fragebogen in den erhältlichen Sprachen nicht lesen konnten, wurden von der Erhebung befreit.

Die Rücklaufquoten wurden definiert als die Anzahl der Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten innerhalb der ersten zwei Zyklen ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt der Erhebung noch in der Studie befindlichen Patienten. Die Rücklaufquoten wurden für den jeweiligen Behandlungsarm und die jeweiligen Symptomskalen detailliert berechnet.

c. Validität

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist eines der leistungsfähigsten und am häufigsten verwendeten Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei Krebspatienten.

Die Validität des EORTC QLQ-C30 ist im AMNOG Verfahren anerkannt und fußt auf einer umfassenden Evidenz zur Entwicklung sowie zur psychometrischen Qualität des Fragebogens (EMA 2016a; G-BA 2012, 2013d; IQWiG 2013; van Dongen-Leunis et al. 2016). Der als klinisch relevant angesehene Schwellenwert (Minimally Important Difference, MID) von zehn Punkten wurde spezifisch für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen abgeleitet (Cocks et al. 2011; Fung et al. 2013; King 1996; Osoba et al. 1998) und in zurückliegenden Nutzenbewertungen anerkannt (G-BA 2012, 2013c) sowie in klinischen Studien herangezogen (Aaronson et al. 1993; Mehta et al. 2012). In der Vergangenheit fehlte ein leukämie-spezifisches Messinstrument bei Erwachsenen mit ALL (EHA SWG “QoL and Symptoms” 2012; Mehta et al. 2012). Die ALLSS, ein neuer Fragebogen zur Auswertung der ALL-spezifischen Symptome, füllt diese Lücke aus und umfasst die am häufigsten von den Patienten mit r/r ALL berichteten Symptome, basierend auf entsprechenden Angaben in der relevanten Literatur (ACS 2013; Cella et al. 2012). Aufgrund der Neuheit der ALLSS ergibt sich eine beschränkte Evidenz zur Validität. Der Endpunkt wurde explorativ in der Studie 00103311 (TOWER) untersucht. Die Ergebnisse werden supportiv zu den Ergebnissen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen interpretiert.

Lebensqualität

a. *Patientenrelevanz*

Dem IQWiG folgend ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) eine direkt patientenrelevante Zielgröße für die Progression der Erkrankung (IQWiG 2016). Lebensqualität wurde in der Studie 00103311 (TOWER) ebenfalls mittels der vorab beschriebenen PRO erfasst. Da PRO direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast und Lebensqualität des Patienten widerspiegeln (Bullinger und Schmidt 2006), sind sie unmittelbar als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten.

b. *Operationalisierung*

Der Endpunkt Lebensqualität wurde in der Studie 00103311 (TOWER) mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität (Responderanalyse)

Der Endpunkt Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten. Für die Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde der allgemeine Gesundheitszustand und die folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens herangezogen:

- Körperliche Funktion
- Kognitive Funktion
- Emotionale Funktion
- Soziale Funktion
- Rollenfunktion
- Finanzielle Schwierigkeiten

Die Antworten zum allgemeinen Gesundheitszustand wurden von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet skaliert. Die Antworten zu den Funktionsskalen wurden mittels Score-Punkten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Scores wurden für die Analyse von 0 bis 100 transformiert.

Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum zwischen Randomisierung der Patienten und Eintreten einer Erhöhung des Scores um zehn Punkte.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens fand im ersten Zyklus jeweils am Tag 1, Tag 8, Tag 15 und am Ende des Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) statt; in den darauf folgenden Zyklen 2 bis 5 wurde der Fragebogen am Tag 1, Tag 15 und am Ende des Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) ausgefüllt. Zusätzlich wurde der Fragebogen bei der Sicherheitsnachbeobachtung erhoben. Die Erhebung der Lebensqualität wurde mit dem gleichen Fragebogen wie zur Symptomerhebung abgedeckt. Der Patient beantwortete den Fragebogen vor den klinischen Untersuchungen oder bevor er mit Blinatumomab oder einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurde. Patienten, die den Fragebogen in den erhältlichen Sprachen nicht lesen konnten, wurden von der Erhebung befreit.

Die Rücklaufquoten wurden definiert als die Anzahl der Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten innerhalb der ersten zwei Zyklen ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt der Erhebung noch in der Studie befindlichen Patienten. Die Rücklaufquoten wurden für den jeweiligen Behandlungsarm und den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die jeweiligen Funktionsskalen detailliert berechnet.

Mittlere Veränderung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline

Zusätzlich zur Responderanalyse wurden die Veränderungen zur Baseline der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 Fragebogens für zwei Behandlungszyklen dargestellt. Standardisierte Mittelwertsdifferenzen nach Hedges'g konnten aufgrund der geringen Patientenzahlen im Vergleichsarm nur für den Zyklus 1 berechnet werden.

Mittlere Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline

Zusätzlich zur Responderanalyse wurden die Veränderungen zur Baseline des allgemeinen Gesundheitszustands des EORTC QLQ-C30 Fragebogens für einen Behandlungszyklus anhand des Last Observation Carried Forward (LOCF) Ansatzes ausgewertet.

c. Validität

Wie bereits unter dem Endpunkt Morbidität erörtert wurde, ist der EORTC QLQ-C30 Fragebogen als validiertes Messinstrument zur Messung der Lebensqualität bei Krebspatienten durch den G-BA anerkannt (EMA 2016a; G-BA 2012, 2013d; IQWiG 2013) und ist somit als valide zu betrachten. Der verwendete klinisch relevante Schwellenwert (Minimally Important Difference, MID) von zehn Punkten zur Berechnung von Responderanalysen wurde spezifisch für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 abgeleitet (Cocks et al. 2011; Osoba et al. 1998) und in zurückliegenden Nutzenbewertungen anerkannt (G-BA 2012, 2013c) sowie in klinischen Studien herangezogen (Aaronson et al. 1993; Mehta et al. 2012).

Sicherheitsrelevante Endpunkte

a. Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA und AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (BMG 2014; G-BA 2017).

b. Operationalisierung

Die UE wurden entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 eingruppiert und mittels MedDRA Wörterbuch Version 18.1 kodiert. UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab oder einer Chemotherapie im Vergleichsarm aufgetreten sind, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder der Sicherheitsnachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand) dokumentiert. Ebenso wurden UE, die vor der ersten Behandlung mit Blinatumomab oder einer Chemotherapie erstmalig auftraten und sich später (nach Beginn der Behandlung)

verschlechterten, als UE nach Therapiebeginn definiert. UE, die sich bis zum Ende der Studie am 04.01.2016 ereignet hatten, wurden ebenfalls dokumentiert. Eine Tumorprogression wurde nicht als UE betrachtet. Anzeichen oder Symptome einer Progression der Erkrankung (unabhängig vom primären oder sekundären Tumor), die abhängig von den Baseline-Anzeichen oder -Symptomen neu auftraten oder sich verschlimmerten, ebenso wie neue Malignitäten, wurden als UE betrachtet. Abnorme Laborwerte ohne signifikant klinische Bedeutung wurden nicht als UE dokumentiert. Veränderte sich der Schweregrad des UE zwischen erstmaligem Auftreten und dem Abklingen, wurde dieses UE wie ein einzelnes Ereignis mit dem höchsten Schweregrad auf dem Adverse Event Summary Case Report Form (CRF) registriert. Darüber hinaus wurden auch therapiebedingte UE erfasst, die aufgrund der Behandlung mit Blinatumomab bzw. mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm auftraten. Die Raten an UE, die nicht entsprechend der Behandlungsdauer adjustiert wurden, können zugunsten der Chemotherapie im Vergleichsarm verzerrt sein. Insbesondere UE, die eine konstante oder steigende Hazard Ratio (HR) haben, zeigen mit ansteigender Behandlungsdauer eine höhere Rate. Basierend auf der unterschiedlich langen Expositionszeit zwischen einer Dauerinfusion mit Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm wurden daraufhin die Inzidenzraten der expositionsadjustierten UE erhoben. Die Auswahl der dargestellten UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation (Amgen 2016a) sowie den therapiespezifischen UE und werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.6 dargestellt.

c. Validität

Auswertungen der UE, die gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem unabhängigen DMC geprüft. Die UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.0 eingruppiert. Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für onkologische Studien und ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen (Kompetenznetz Leukämie 2015). Insgesamt werden sicherheitsrelevante Endpunkte als valide betrachtet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich um eine RCT (Amgen 2016b) handelt. Die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse sind mit der erhobenen Studie nicht gegeben.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse, d.h. dass sich das Ergebnis durch das Einbeziehen weiterer Informationen bzw. Studien nicht wesentlich verändern würde, wurden in der Studie 00103311 (TOWER) Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Amgen 2016b). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die folgenden Endpunkte berücksichtigt:

- **Komplette Remission (CR / CRh / CRi)**
 - Bei Patienten im Full-Analysis-Set (FAS), die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten haben.
 - Bei Patienten im FAS mit vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilungen innerhalb von zwölf Wochen.
 - Bei Patienten im FAS anhand der Werte der Stratifizierungsfaktoren (vgl. Tabelle 4-13) gemäß Case Report Form (CRF).
- **Minimale Resterkrankung (MRD) Remission**
 - Bei Patienten im FAS, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten haben.
 - Bei Patienten im FAS mit vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilungen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben und nicht weiter dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere

Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV des G-BA zum Wirkstoff Blinatumomab bestätigt die Geschäftsstelle, dass „für Orphan Drugs eine Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig ist und verweist auf die abweichenden Regelungen zu den Dossievorlagen für Orphan Drugs gemäß Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards (Abschnitt 1.3 Orphan Drugs)“. Daher wird im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalyse dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lümann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
00103311 (NCT02013167) (TOWER)	Nein	Ja	Abgeschlossen ^a	24 Monate ^a	Blinatumomab, eine von vier möglichen Chemotherapien: nach Maßgabe des Prüfarztes
MT103-205 (NCT01471782)	Nein	Ja	Abgeschlossen	57 Monate	Blinatumomab
MT103-206 (NCT01209286)	Nein	Ja	Abgeschlossen	25 Monate	Blinatumomab
MT103-211 (NCT01466179)	Ja	Ja	Abgeschlossen	22 Monate	Blinatumomab
20120310 (NCT02003612)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Nicht zutreffend ^b	Salvage-Therapie
<p>a: Studie 00103311 (TOWER) wurde frühzeitig im Januar 2016 aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gestoppt. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase wurde mit vorzeitiger Beendigung der Studie im Januar 2016 abgebrochen, eine systematische Nachbeobachtung der Patienten erfolgte nicht mehr. Patienten mit Chemotherapie im Vergleichsarm wurde in diesem Zuge angeboten, die Behandlung mit Blinatumomab fortzusetzen.</p> <p>b: Studie 20120310 wurde aus historischen Daten zwischen 1999 und 2013 zusammengefügt, die durch Kombination von bestehenden klinischen Datenbanken in Europa und den USA entstanden sind.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-1 ist der 20.03.2017.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MT103-205 (NCT01471782)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
MT103-206 (NCT01209286)	Die Intervention entspricht nicht der zugelassenen Dosierung von Blinatumomab (E2 nicht erfüllt)
MT103-211 (NCT01466179)	Die Studie ist nicht randomisiert (E6 nicht erfüllt)
20120310 (NCT02003612)	Die Studie ist nicht randomisiert (E6 nicht erfüllt)

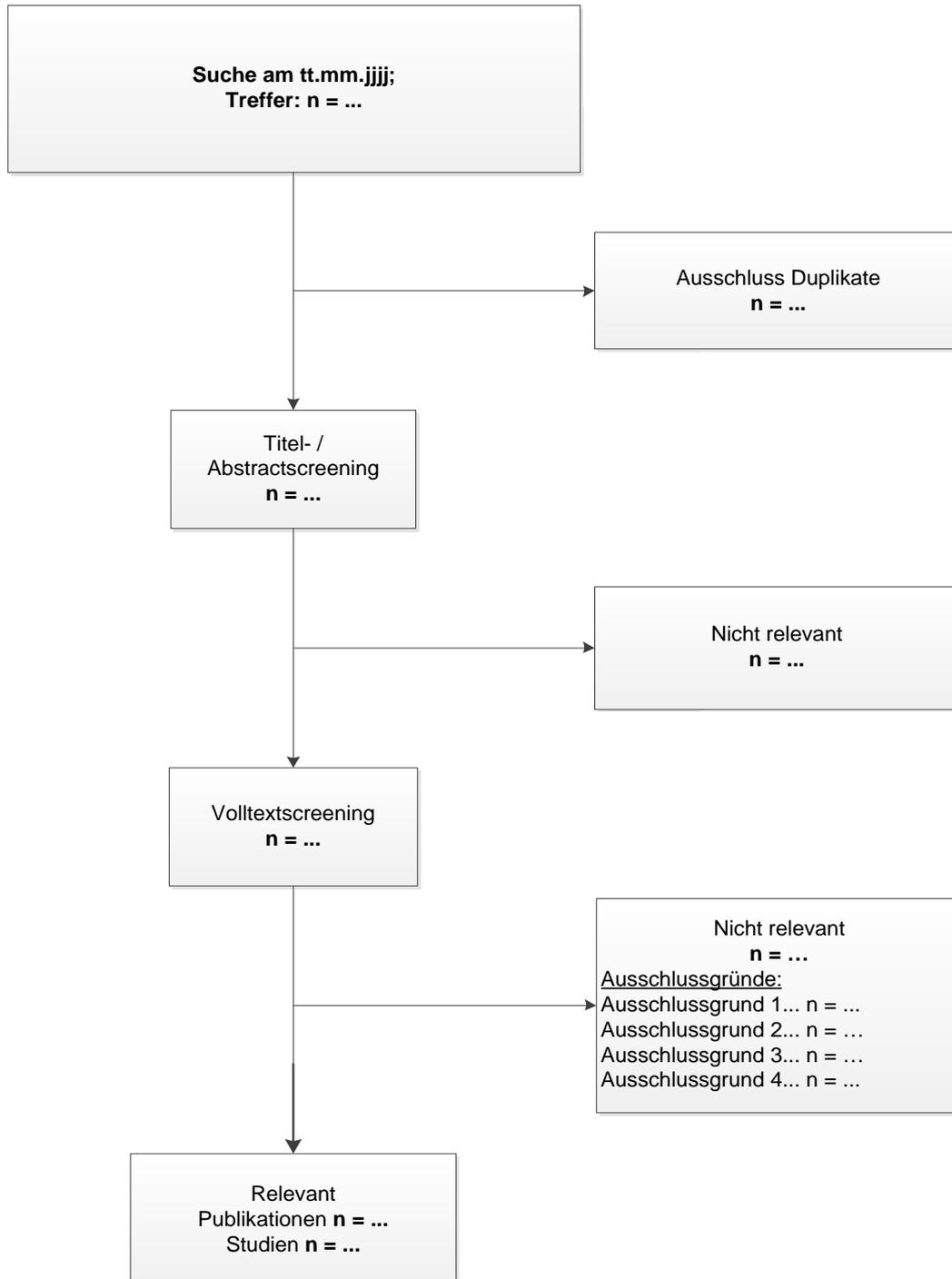
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



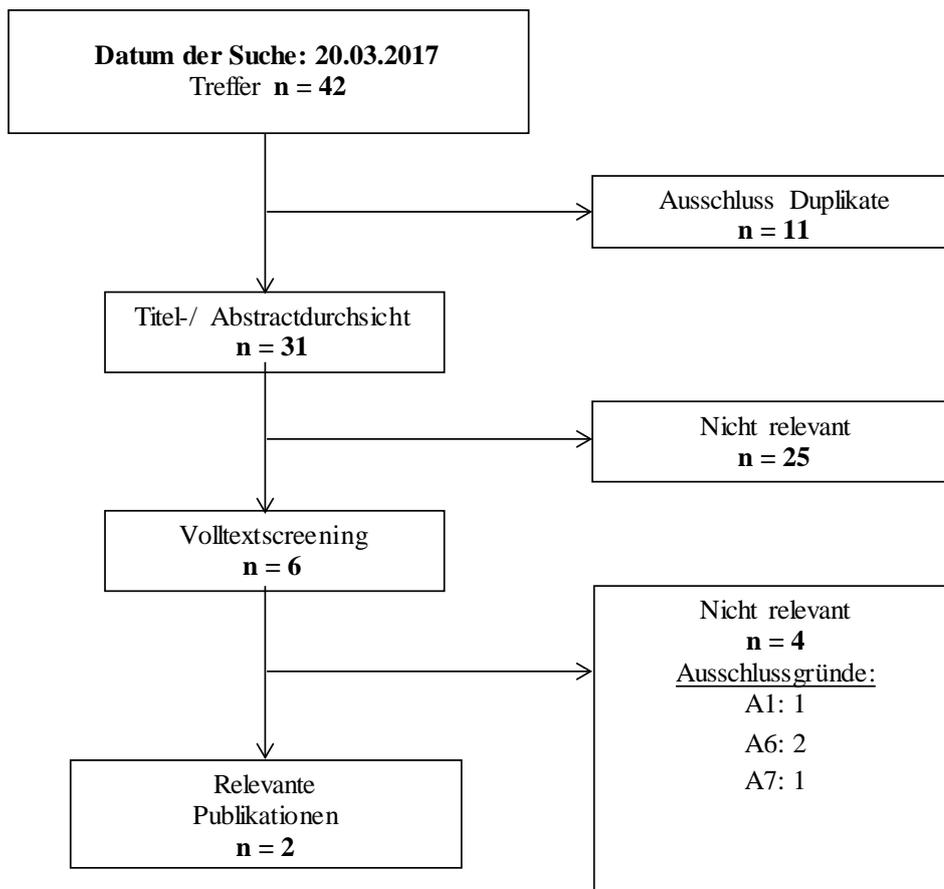


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dieser Abschnitt stellt die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche dar. Diese Ergebnisse resultieren aus der Methodik im Abschnitt 4.2.3.2 und sind darüber hinaus im Anhang 4-A beschrieben. Die bibliographische Literaturrecherche vom 20.03.2017 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Blinatumomab ergab 42 Treffer, von denen elf Treffer als Duplikate entfernt wurden. Die verbleibenden 31 Treffer wurden anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien im Titel bzw. Abstract gescreent. Folgend konnten weitere 25 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen werden, womit sechs relevante Treffer (Byrne und Savani 2016; Kantarjian et al. 2017; Kobold et al. 2015; Litzow 2014; Plawny und Ries 2014; Topp et al. 2016) für das Volltext-Screening verblieben. Vier Treffer wurden auf der Ebene des Volltext-Screenings ausgeschlossen (Anhang 4-C).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
00103311 (TOWER) NCT02013167 EUCTR2013-000536-10-IT 2013-000536-10	ClinicalTrials.gov 2016; EU-Clinical Trials Register 2013; PharmNet.Bund 2013; WHO ICTRP 2014	ja	ja	abgeschlossen ^b
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Studie 00103311 (TOWER) wurde frühzeitig im Januar 2016 aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gestoppt. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase wurde mit vorzeitiger Beendigung der Studie im Januar 2016 abgebrochen, eine systematische Nachbeobachtung der Patienten erfolgte nicht mehr. Patienten mit Chemotherapie im Vergleichsarm wurden in diesem Zuge angeboten, die Behandlung mit Blinatumomab fortzusetzen.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die systematische Studienregisterrecherche, zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools, erfolgte am 20.03.2017 in den Studienregistern von clinicaltrials.gov, ICTRP (WHO), EU Clinical Trials Register sowie im PharmNet.Bund.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D beschrieben.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
00103311 (TOWER) (NCT02013167)	nein	ja	nein	ja (Amgen 2016b)	ClinicalTrials.gov 2016; EU-Clinical Trials Register 2013; PharmNet.Bund 2013; WHO ICTRP 2014	ja (Kantarjian et al. 2017; Topp et al. 2016)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
00103311 (TOWER)	Internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie	Erwachsene mit r/r B-Vorläufer ALL	Blinatumomab (N=271) Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)	<u>Screening / Prä-randomisierung:</u> Bis zu drei Wochen <u>Behandlung:</u> Ein bis fünf Behandlungszyklen à vier Wochen kontinuierliche i.v. Infusion + zwei Wochen behandlungsfreie Zeit <u>Sicherheitsnachbeobachtung:</u> 30 Tage nach der letzten Dosierung von Blinatumomab <u>Langzeit-Nachbeobachtungsphase:</u> Alle drei Monate (\pm zwei Wochen) bis zum Tod oder bis zum Auftreten eines Ereignisses ^a	Asien, Australien, Europa, Lateinamerika und Nordamerika 01/2014 – 01/2016 ^b	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Gesamtüberleben (OS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen • Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen • EFS • MRD-Remission • Dauer ab Baseline bis zur Abnahme des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität um zehn Punkte, anhand des EORTC QLQ-C30 oder des EFS <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte</u> <u>Explorativer Endpunkt:</u> • ALLSS-Score zur Erfassung der indikationsspezifischen Symptomlast zu bestimmten Zeitpunkten

ALL: Akute Lymphatische Leukämie; ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale ; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; Ph⁺ : Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert / refraktär

a: Die Sicherheitsnachbeobachtung fand statt bis entweder 330 Todesfälle im klinischen Datensatz registriert wurden oder zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten bei 300 bis 329 angegebenen Todesfällen oder bis 300 Todesfälle angegeben waren und die langfristige Sicherheitsnachbeobachtung über zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten andauerte.

b: Studie 00103311 (TOWER) wurde frühzeitig im Januar 2016 aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gestoppt. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase wurde mit vorzeitiger Beendigung der Studie im Januar 2016 abgebrochen, eine systematische Nachbeobachtung der Patienten erfolgte nicht mehr. Patienten mit Chemotherapie im Vergleichsarm wurde in diesem Zuge angeboten, die Behandlung mit Blinatumomab fortzusetzen.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Blinatumomab	Chemotherapie im Vergleichsarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
00103311 (TOWER)	<p>Zyklusdauer: 28 Tage, behandlungsfreies Intervall 14 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initialdosis: 9 µg/Tag als Dauerinfusion für die ersten sieben Tage • Folgedosen: 28 µg/Tag als Dauerinfusion für alle weiteren Tage 	<p>Eine von vier möglichen Chemotherapien: nach Maßgabe des Prüfarztes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG ± Anthracyclin basierte Therapie (z. B. Idarubicin 10 mg/m² am Tag 1 und 3; Fludarabin 30 mg/m² am Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m² am Tag 1 bis 5. <ul style="list-style-type: none"> - Dosisanpassung bei Patienten > 60 Jahre: Idarubicin 5 mg/m² am Tag 1 und 3; Fludarabin 20 mg/m² am Tag 1 bis 5; Cytarabin 1 g/m² am Tag 1 bis 5). • HiDAC basierte Therapie mit Cytarabin ≥ 1 g/m²/Tag ± Anthracycline und / oder in Kombination mit anderen Präparaten, z. B. native E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien. • High-dose Methotrexat (HDMTX) basierte Therapie (z. B. MTX 500 mg/m² bis 3 g/m² (Infusionsdauer bis zu 24 Stunden) in Kombination mit anderen Präparaten, z. B. nativer E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien. 	<p><u>Vorbehandlung:</u> Blinatumomab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten erhielten Dexamethason 20 mg i.v. eine Stunde vor Beginn jedes Behandlungszyklus. Während der Screeningphase und bis zu Tag 1 des ersten Behandlungszyklus konnte Dexamethason 10 mg/m²/Tag oral oder i.v. (max. 24 mg/Tag) verabreicht werden (verpflichtend für Patienten mit einem Blastenanteil ≥ 50 % oder Blasten im peripheren Blut ≥ 15.000/µl). • Intrathekale ZNS-Prophylaxe: Zehn Tage vor dem Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungszyklus, entsprechend der nationalen Leitlinien. <p>Chemotherapie im Vergleichsarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale ZNS-Prophylaxe: Zehn Tage vor dem Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungszyklus, entsprechend der nationalen Leitlinien. <p><u>Bedarfsmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Fieber erhalten Paracetamol oder Dexamethason. Wenn diese nicht ausreichend wirksam sind, kann Pethidin mit einem Antiemetikum eingesetzt werden. • Patienten sollten aufgrund der hohen Tumormasse eine geeignete Versorgung ihres Hydrationszustandes erhalten. • Patienten mit einer alloHSZT und einer GvHD müssen entsprechend der nationalen Guidelines eine fungizide Prophylaxe erhalten.

Studie	Blinatumomab	Chemotherapie im Vergleichsarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
		<ul style="list-style-type: none"> • Clofarabin oder Clofarabin basierte Therapie. Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage anzuwenden. Clofarabin basierte Therapie: Clofarabin ≥ 20 mg/m²/Tag bis zu fünf Tage. 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Patienten durften während der Studiendauer keine weitere Anti-Tumor Therapie erhalten, außer der hier untersuchten, keine Hochdosis-Therapie mit Korticoiden oder keine andere immunsuppressive Therapie. Zusätzlich waren andere zu untersuchende Wirkstoffe nicht erlaubt.
<p>alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; FLAG: Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor; g: Gramm; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HiDAC: high-dose Cytarabin; i.v.: intravenös; m²: Quadratmeter (bezogen auf die Körperoberfläche); mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; MTX: Methotrexat; PEG: Polyethylenglykol</p>			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Blinatumomab (N=271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)	Gesamt (N=405)
Studie 00103311 (TOWER)			
Demografische Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Männlich	162 (59,8)	77 (57,5)	239 (59,0)
Weiblich	109 (40,2)	57 (42,5)	166 (41,0)
Altersgruppen, n (%)			
< 35 Jahre	124 (45,8)	60 (44,8)	184 (45,4)
35 bis 54 Jahre	80 (29,5)	33 (24,6)	113 (27,9)
55 bis 64 Jahre	34 (12,5)	26 (19,4)	60 (14,8)
≥ 65 Jahre	33 (12,2)	15 (11,2)	48 (11,9)
Alter (Jahre)			
Median	37,0	37,0	37,0
Minimum; Maximum	18; 80	18; 78	18; 80
Geografische Region, n (%)			
Region 1: Vereinigte Staaten von Amerika	31 (11,4)	15 (11,2)	46 (11,4)
Region 2: Europa	180 (66,4)	85 (63,4)	265 (65,4)
Region 3: Restliche Welt	60 (22,1)	34 (25,4)	94 (23,2)
Ethnie, n (%)			
Indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen	4 (1,5)	1 (0,7)	5 (1,2)
Asiatisch	19 (7,0)	9 (6,7)	28 (6,9)
Schwarze / Afroamerikaner	5 (1,8)	3 (2,2)	8 (2,0)
Gemischte Ethnie	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,5)
Hawaiianer / andere Pazifik-Insulaner	1 (0,4)	1 (0,7)	2 (0,5)
Andere	12 (4,4)	8 (6,0)	20 (4,9)
Weiß	228 (84,1)	112 (83,6)	340 (84,0)

Charakteristika	Blinatumomab (N=271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)	Gesamt (N=405)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Krankheitsstatus (Schlüsselkriterien)			
Refraktär zur Ersttherapie oder Salvage-Therapie	115 (42,4)	54 (40,3)	169 (41,7)
Erstes Rezidiv nach erster Remission unter zwölf Monaten	76 (28,0)	37 (27,6)	113 (27,9)
Zweites oder höheres Rezidiv	32 (11,8)	16 (11,9)	48 (11,9)
Rezidiv nach einer alloHSZT (wenn keines der oberen Kriterien zutrifft)	46 (17,0)	27 (20,1)	73 (18,0)
Keine der Kriterien zutreffend	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,5)
Vorherige alloHSZT			
Ja	94 (34,7)	46 (34,3)	140 (34,6)
Nein	176 (64,9)	87 (64,9)	263 (64,9)
Unbekannt	1 (0,4)	1 (0,7)	2 (0,5)
Anzahl der vorherigen Salvage-Therapien, n (%)			
0	114 (42,1)	65 (48,5)	179 (44,2)
1	91 (33,6)	43 (32,1)	134 (33,1)
2	45 (16,6)	16 (11,9)	61 (15,1)
3	14 (5,2)	5 (3,7)	19 (4,7)
> 3	7 (2,6)	5 (3,7)	12 (3,0)
ECOG PS, n (%)			
0	96 (35,4)	52 (38,8)	148 (36,5)
1	134 (49,4)	61 (45,5)	195 (48,1)
2	41 (15,1)	20 (14,9)	61 (15,1)
> 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,2)
Ausgangswert der Blasten im Knochenmark nach Auswertung des Zentrallabors, n (%)			
≤ 5 %	10 (3,7)	8 (6,0)	18 (4,4)
> 5 % bis < 10 %	11 (4,1)	9 (6,7)	20 (4,9)
10 % bis < 50 %	52 (19,2)	19 (14,2)	71 (17,5)
≥ 50 %	170 (62,7)	93 (69,4)	263 (64,9)
Unbekannt	28 (10,3)	5 (3,7)	33 (8,1)
ALT oder AST > das 3fache der ULN			
Ja	35 (12,9)	11 (8,2)	46 (11,4)
Nein	232 (85,6)	121 (90,3)	353 (87,2)
Unbekannt	4 (1,5)	2 (1,5)	6 (1,5)
Ausgangswert der absoluten Leukozytenzahl (10 ⁹ /l)			
Median	3,03	3,52	3,19
Minimum; Maximum	0,03; 155,84	0,10; 130,86	0,03; 155,84
Ausgangswert der ANC (10 ⁹ /l)			
Median	1,2	1,5	1,4
Minimum; Maximum	0; 18	0; 20	0; 20
Ausgangswert der Thrombozytenzahl (10 ⁹ /l)			
Median	49,0	52,0	51,0
Minimum; Maximum	2; 454	6; 580	2; 580

Charakteristika	Blinatumomab (N=271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)	Gesamt (N=405)
Ausgangswert des Hämoglobins (g/l)			
Median	95,0	99,0	96,0
Minimum; Maximum	48; 167	64; 144	48; 167
alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; g: Gramm; l: Liter; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie 00103310 (TOWER); PS: Performance Status; SD: Standardabweichung; ULN: oberen Grenze des Normalwerts			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie 00103311 (TOWER)

Für die erneute Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL erfolgte eine detaillierte Betrachtung der Studie 00103311 (TOWER).

Die Studie 00103311 (TOWER) ist eine internationale (Asien, Australien, Europa, Latein- und Nordamerika), multizentrische (101 Studienzentren) randomisierte kontrollierte offene Phase III Studie. Nach einer Empfehlung des externen unabhängigen DMC vom 28. Januar 2016 wurde die Studie frühzeitig aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gestoppt. Von der Gesamtzahl der zu beobachtenden Todesfälle wurden bis dato 75 % beobachtet. Der vorab bestimmte, kritische Schwellenwert (p-Wert) zum frühzeitigen Nachweis der Überlegenheit einer Therapie in Höhe von 0,0183 wurde zu diesem Zeitpunkt mit einem p-Wert von 0,011 unterschritten. Die Daten wurden in einem direkten Vergleich, genauer in einer zweiarmigen offenen Studie erhoben. Insgesamt wurden 405 Patienten randomisiert. Die Patienten wurden dazu in einem Verhältnis von 2:1 den beiden Behandlungsarmen, zum einen Blinatumomab (FAS: N=271) und zum anderen der Chemotherapie im Vergleichsarm (FAS: N=134) zugeordnet.

Blinatumomab wurde entsprechend der Fachinformation (Amgen 2016a) als kontinuierliche intravenöse Dauerinfusion über 28 Tage verabreicht mit einem anschließenden 14-tägigen behandlungsfreien Intervall pro Induktions- oder Konsolidierungszyklus. Nach maximal zwei Induktionszyklen, falls eine CR oder CRh erreicht wurde, konnte die Induktionsphase in der Studie durch drei Konsolidierungszyklen und ggf. weiteren Erhaltungszyklen fortgesetzt werden. Im ersten Zyklus betrug die Initialdosis an den ersten sieben Behandlungstagen 9 µg pro Tag. An den weiteren Behandlungstagen wurde auf die tägliche Zieldosis von 28 µg am Tag erhöht. Die Anwendung erfolgte im ersten Zyklus mindestens neun Tage und in jedem

weiteren Zyklus mindestens zwei Tage im stationären Umfeld. Die weiteren Behandlungstage konnten im ambulanten Versorgungsbereich durchgeführt werden.

Bei der Chemotherapie im Vergleichsarm oblag es dem Prüfarzt, eine von vier verschiedenen Chemotherapien, unter anderem in Abhängigkeit von der vorangegangenen Therapie bei einem Patienten mit Ph⁺/t(12)(p21) ALL, auszuwählen. Das Therapieregime fand in Abhängigkeit der gewählten Chemotherapie im Vergleichsarm statt.

Die Primäranalyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS mit insgesamt 405 Patienten. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) erhoben. Die sekundären Endpunkte ergaben sich aus der therapielevanten CR, CRh oder CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen, aus der therapielevanten MRD-Remission sowie dem EFS. Darüber hinaus wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben, die auch Aussagen zur Morbidität erlauben. Die Morbidität wurde zusätzlich über das ALL-spezifische Messinstrument des ALLSS-Fragebogens erhoben. Des Weiteren wurden sicherheitsrelevante Endpunkte zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab in der Studie 00103311 (TOWER) erfasst und ausgewertet. Die gewählten Endpunkte ermöglichen eine umfassende Beurteilung der patientenrelevanten Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 35 Absatz 1b SGB V (G-BA 2017).

Die in der Studie 00103311 (TOWER) dokumentierten Parameter wurden ausgewertet und anhand dieser Parameter mit validen statistischen Methoden zwischen Blinatumomab und der Chemotherapie im Vergleichsarm verglichen. Es erfolgte eine Testung der Nullhypothese, dass sich kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen bezüglich des OS ergebe vs. der Alternativhypothese, dass sich das OS in beiden Behandlungsarmen unterscheidet. Um das gesamte Signifikanzniveau zu erhalten, wurden die statistischen Tests der wichtigsten sekundären Endpunkte dem Test über das OS nachgeschaltet und für die Primäranalyse in hierarchischer Reihenfolge strukturiert. Eine detaillierte Beschreibung der Studie ist im Anhang 4-E dargestellt.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Anteil an männlichen Patienten war in beiden Studienarmen etwas höher (59,8 % bei Blinatumomab und 57,5 % bei der Chemotherapie im Vergleichsarm), was die Versorgungsrealität widerspiegelt, da Männer insgesamt häufiger betroffen sind als Frauen (Kompetenznetz Leukämie 2017). Das mediane Alter lag in beiden Behandlungsarmen bei 37,0 Jahren und der größte Altersgruppenanteil bei den unter 35-Jährigen (Blinatumomab: 45,8 % vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 44,8 %).

Der größte Anteil an Patienten war zum Zeitpunkt der Randomisierung refraktär zur Ersttherapie bzw. zur Salvage-Therapie (42,4 % vs. 40,3 %) oder hatte das erste Rezidiv nach einer ersten Remission, welche weniger als zwölf Monaten angehalten hatte (28,0 % vs. 27,6 %). Nur ein sehr geringer Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatte zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Blastenanteil unter 5 % (3,7 % vs. 6,0 %). Mehr als die Hälfte der Patienten hatten einen Blastenanteil von 50 % oder höher (62,7 % vs. 69,4 %). Die

Patienten wiesen zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bezüglich ihrer peripheren Blutwerte ähnliche Werte bei den Leukozyten ($3,03 \cdot 10^9/l$ vs. $3,52 \cdot 10^9/l$), eine leichte Neutropenie (ANC: $1,2 \cdot 10^9/l$ vs. $1,5 \cdot 10^9/l$), eine deutliche Anämie (Hämoglobinkonzentration: $95,0 \text{ g/l}$ vs. $99,0 \text{ g/l}$) und eine ausgeprägte Thrombozytopenie auf (Thrombozytenanzahl $49,0 \cdot 10^9/l$ vs. $52,0 \cdot 10^9/l$).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 00103311 (TOWER), die zur erneuten Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab herangezogen wird, wurde in Anlehnung an nationale (DGHO) und internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der ALL entwickelt. Relevant für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Beteiligung von zwölf Studienzentren in Deutschland mit einem Anteil von 10,1 % der Patienten in beiden Vergleichsarmen, dem zweithöchsten Anteil nach Italien (11,1 %). Ebenso lag der Prozentsatz aller Patienten, die einen weißen ethnischen Hintergrund hatten, mit 84,0 % im FAS am höchsten. Ein hoher Anteil der Patienten in dieser Studie 00103311 (TOWER) wurde in Europa behandelt mit einem Gesamtanteil von 65,4 % der Patienten im FAS.

Bis dato wurden in den Leitlinien keine eindeutigen Therapieempfehlungen für Patienten mit refraktärer und rezidivierender ALL publiziert (DGHO 2017; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2016). Folglich standen dem Prüfarzt für die Chemotherapie im Vergleichsarm vier verschiedene Therapieregimes zur Verfügung. Diese zur Verfügung stehenden Wirkstoffe sind in der Indikation der Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL nur eine Notfalloption. Diese Variationsmöglichkeiten für den Arzt bei der Auswahl einer Chemotherapie im Vergleichsarm ermöglichten eine entsprechende Reaktion auf das vorangegangene Erstregime, die Salvage-Therapie oder spezielle Kontraindikationen beim Patienten. Die gewählten Therapieregime entsprechen den verbreiteten Therapieoptionen, die dem deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext entsprechen (DGHO 2017; Gökbuget et al. 2012b; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2016).

Zusammenfassend gewährt die Studie 00103311 (TOWER) eine eindeutige Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und ist somit einwandfrei geeignet, die Relevanz von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm zu beurteilen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
00103311 (TOWER)	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie 00103311 (TOWER) wird als niedrig eingestuft. Sie entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2017). Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da die betrachteten Endpunkte hinsichtlich ihres Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch die behandelnde Person noch durch den Patienten zu erwarten ist. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben. Die Analyse erfolgte gemäß dem Intention-to-treat (ITT-)Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
00103311 (TOWER)	Ja • OS • EFS	Ja • Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen • Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen • MRD-Remission • Komplette MRD-Remission • Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen • Mittlere Veränderung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline • Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS Fragebogen • Mittlere Veränderung der Symptome aus dem ALLSS Fragebogen ab Baseline	Ja • Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen • Mittlere Veränderung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline • Mittlere Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline	Ja • Sicherheitsrelevante Endpunkte
<p>ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben</p> <p>Quelle: Amgen 2016b</p>				

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Tabelle 4-10: Operationalisierung des Endpunkts OS

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung.</p> <p>Das OS wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Analysen bezogen sich auf alle randomisierten Patienten im FAS. Die Kaplan-Meier-(KM)-Methode wurde angewendet. Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich des OS bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde.</p> <hr/> <p>Unterstützender Endpunkt:</p> <p><u>Ereignisfreies Überleben (EFS)</u>, ist 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. Patienten, die innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen keine CR / CRh / CRi erreichen konnten, wurden als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag zugeordnet. Überlebende und rezidivfreie Patienten wurden am Tag ihrer letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert.</p>
<p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; EFS: Ereignisfreies Überleben; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben</p> <p>Quelle: Amgen 2016b</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2017). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des OS, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts OS einschließlich unterstützender Subkategorie in der TOWER-Studie wiedergegeben.

Tabelle 4-12: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben (OS)		
Parameter	Blinatumomab (N=271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)
Ereignisfrei - n (%)	107 (39,5)	47 (35,1)
Lebend zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung	93 (34,3)	33 (24,6)
Widerruf der Einwilligungserklärung	10 (3,7)	13 (9,7)
Lost-to-follow-up	1 (0,4)	0 (0,0)
Entscheidung des Sponsors	3 (1,1)	1 (0,7)
Ereignis: Tod jeglicher Ursache - n (%)	164 (60,5)	87 (64,9)
Medianes OS (Monat) ^{a, b} [95 %-KI]	7,7 [5,6; 9,6]	4,0 [2,9; 5,3]
Min / Max (Monat) ^{a, b}	0,1 / 16,0	0,1 / 20,2
HR ^e [95 %-KI]	0,71 [0,55; 0,93]	
Stratifizierter Log-Rank Test ^c		
Normalscore ^d	-17,49	
p-Wert	0,012	
Ereignisfreies Überleben (EFS)		
Ereignisfrei ^f : Überlebend und rezidivfrei – n (%)	62 (22,9)	15 (11,2)
Ereignisse - n (%)	209 (77,1)	119 (88,8)
Keine CR / CRh / CRi	152 (56,1)	101 (75,4)
Rezidiv	31 (11,4)	8 (6,0)
Progressive Erkrankung	6 (2,2)	1 (0,7)
Extramedulläres Rezidiv	2 (0,7)	0 (0,0)
Tod jeglicher Ursache	18 (6,6)	9 (6,7)
Medianes EFS (Monat) ^{a, b} [95 %-KI]	0,0 [n.b.; n.b.]	0,0 [n.b.; n.b.]
Min / Max (Monat) ^{a, b}	0,0 / 22,6	0,0 / 20,2
HR ^e [95 %-KI]	0,55 [0,43; 0,71]	
Stratifizierter Log-Rank Test ^c		
Normalscore ^d	-22,92	
p-Wert	< 0,001	
a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / Zensierung, dividiert durch 30,5.		
b: Basierend auf der KM-Methode.		
c: Stratifikationsfaktoren sind: Alter (< 35 vs. ≥ 35), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) sowie vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).		
d: Ein Normalscore < 0 deutet auf weniger zu erwartende Ereignisse für Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm und daher eine längere Überlebensdauer hin.		
e: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).		
f: Überlebende und rezidivfreie Patienten wurden am Tag ihrer letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert.		

Gesamtüberleben (OS)		
Parameter	Blinatumomab (N=271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)
alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; n.b.: nicht bestimmbar Quelle: Amgen 2016b		

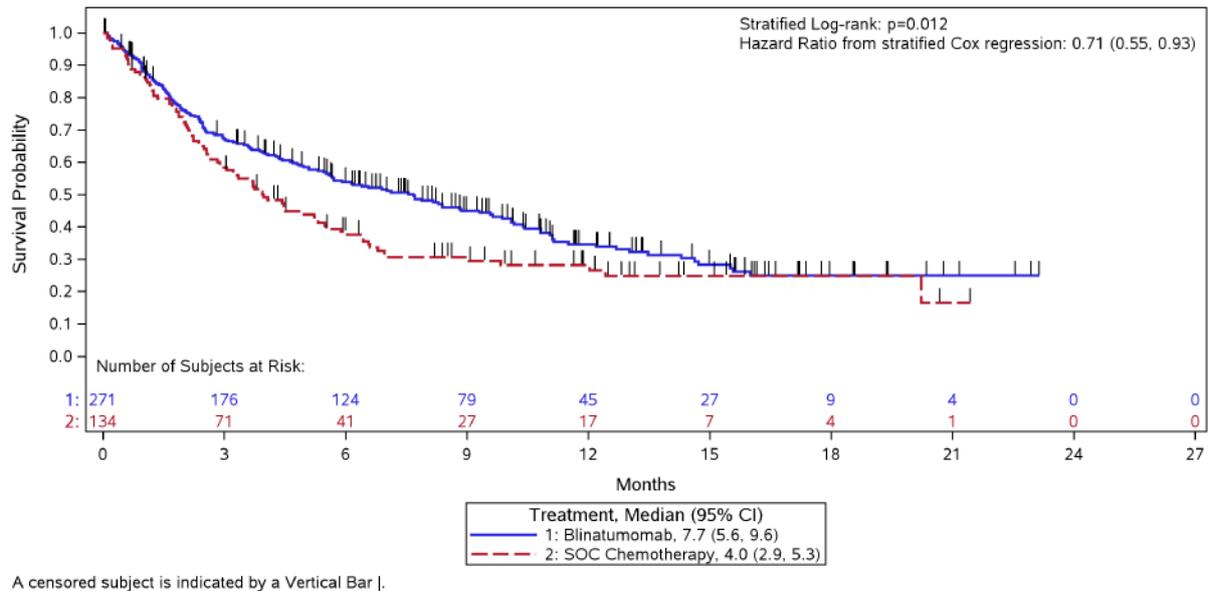


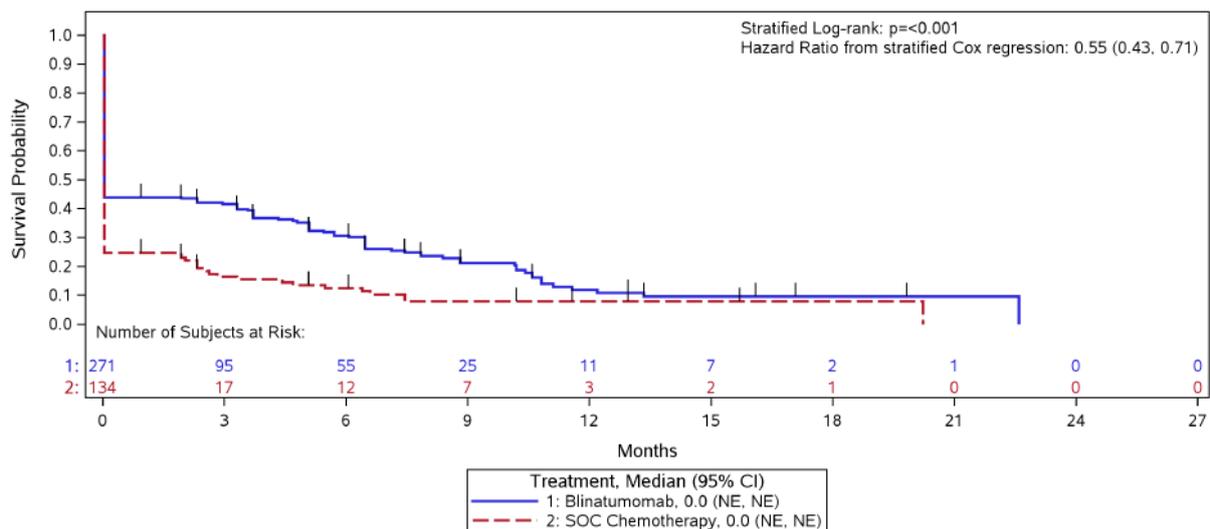
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im FAS der TOWER-Studie
Quelle: Amgen 2016b

Insgesamt waren 60,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, und 64,9 % der Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, verstorben (Tod jeglicher Ursache). Das mediane OS lag im Blinatumomab-Arm bei 7,7 Monaten (95 %-KI [5,6; 9,6]), welches statistisch signifikant länger gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm war (4,0 Monate; 95 %-KI [2,9; 5,3]) (p=0,012, vgl. Tabelle 4-12, Abbildung 4-2). Zudem zeigte Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 % (HR=0,71; 95 %-KI [0,55; 0,93], vgl. Tabelle 4-12, Abbildung 4-2).

Damit wird die Überlegenheit von Blinatumomab im Vergleich zu den Salvage-Chemotherapien hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens bestätigt, und die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 werden untermauert (Blinatumomab vs. Salvage-Chemotherapie: 6,1 Monate; 95 %-KI [4,2; 7,5] vs. 3,3 Monate; 95 %-KI [2,8; 3,6]).

Der unterstützende Endpunkt EFS wurde herangezogen, um die Robustheit der Analyse zu überprüfen. Blinatumomab zeigte beim EFS gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm

eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für ein Ereignis um 45 % (HR=0,55; 95 %-KI [0,43; 0,71], vgl. Tabelle 4-12, Abbildung 4-3). Entsprechend der Empfehlung der EMA (EMA 2016b) wurden Patienten, die innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen keine komplette Remission (CR / CRh / CRi) erreichen konnten, als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag (entspricht Monat 0) zugeordnet (vgl. Tabelle 4-12, Abbildung 4-3). Dabei haben deutlich mehr Patienten unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm keine komplette Remission innerhalb der ersten zwei Zyklen erreicht (75,4 %), im Vergleich zu Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden (56,1 %). Desweiteren war der Anteil der Patienten, die zum Ende der Beobachtungszeit noch am Leben waren und in dieser Zeit nach Erreichen einer kompletten Remission kein weiteres Rezidiv erlitten, unter Therapie mit Blinatumomab mit 22,9 % mehr als doppelt so hoch wie unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm (11,2 %). Die Rate des EFS nach sechs Monaten betrug unter Blinatumomab 30,7 % (95 %-KI [25,0 %; 36,5 %]) gegenüber 12,5 % (95 %-KI [7,2 %; 19,2 %]) unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Somit sind die Ergebnisse des unterstützenden Endpunkts EFS konsistent zu dem Ergebnis des OS.



Observed/censored EFS times for both arms are assigned the scheduled time the assessment was supposed to occur in the blinatumomab arm to mitigate the potential bias associated with different treatment cycle lengths between arms; Death events will still be reported as the actual death date. A censored subject is indicated by a Vertical Bar |.

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des EFS bei Patienten im FAS der TOWER-Studie

Quelle: Amgen 2016b

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻), rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) herangezogen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2.2 Komplette Remission (CR / CRh / CRi) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi)

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Anteil an Patienten, die eine CR, CRh oder CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreicht haben.</p> <p>Definition:</p> <p><u>CR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozyten > 100.000 pro Mikroliter (μl) und - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) > 1.000 pro μl <p><u>CRh:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Partielle Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozyten > 50.000 pro μl und - ANC > 500 pro μl <p><u>CRi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozyten > 100.000 pro μl oder - ANC > 1.000 pro μl <p>Patienten, die sowohl die Kriterien für CRh als auch für CRi erfüllten, wurden den Patienten mit CRh zugeordnet. Wenn die Kriterien für CRi und blastenfreies Knochenmark (definiert als $\leq 5\%$ Blasten im peripheren Blutbild) von Patienten erfüllt wurden, wurden diese Patienten CRi zugeordnet. Aufgrund dieser Festlegungen werden Überschneidungen zwischen den verschiedenen Kategorien der kompletten Remission vermieden.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts Rate der CR / CRh / CRi wurde durch eine Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes am Ende jedes Behandlungszyklus durchgeführt. Bei Hinweisen auf extramedulläre Läsionen wurden diese nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al. 2007) ausgewertet und mit einem hämatologischen Rückfall gleichgesetzt.</p> <p>Zum Vergleich zwischen Blinatumomab und Chemotherapie im Vergleichsarm wurden als Effektschätzer Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde der p-Wert mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet.</p> <p>Die Analysen bezogen sich auf alle randomisierten Patienten im FAS.</p> <p>CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; μl: Mikroliter; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Amgen 2016b</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für komplette Remission (CR / CRh / CRi) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2017). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des CR / CRh / CRi, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt komplette Remission (CR / CRh / CRi) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) einschließlich einzelner Komponenten in der TOWER-Studie wiedergegeben.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für komplette Remission (CR / CRh / CRi) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen							
Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm			
N	n (%) [95 %-KI] ^a	N	n (%) [95 %-KI] ^a	RD [%] [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert ^b
271	119 (43,9) [37,9; 50,0]	134	33 (24,6) [17,6; 32,8]	19,3 [9,9; 28,7]	1,78 [1,29; 2,47]	2,40 [1,51; 3,80]	< 0,001
Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen							
271	91 (33,6) [28,0; 39,5]	134	21 (15,7) [10,0; 23,0]	17,9 [9,6; 26,2]	2,14 [1,40; 3,28]	2,72 [1,60; 4,62]	< 0,001
a: Das exakte KI wurde mithilfe der Binomialverteilung ermittelt.							
b: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wird.							
alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten im FAS; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; NE: Nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							
Quelle: Amgen 2016b, 2017							

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine CR, CRh oder CRi (43,9 %), als Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (24,6 %) (RR=1,78; 95 %-KI [1,29; 2,47]; p < 0,001). Dieser Vorteil von Blinatumomab wurde vor allem durch das Erreichen einer kompletten Remission mit einer vollständigen Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen bestätigt (RR=2,14; 95 %-KI [1,40; 3,28]; p < 0,001). Die Raten der CRh und CRi ergaben numerische aber statistisch nicht signifikante Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Aufgrund der zum Teil sehr geringen Patientenzahlen und der somit eingeschränkten Aussagekraft wurde auf eine separate Darstellung der Effektmaße für CRh und CRi verzichtet.

Der Vorteil von Blinatumomab spiegelt sich auch in der Dauer der CR / CRh / CRi wieder. Die Dauer der Remission von Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden und dabei ein Ansprechen erzielten, betrug im Median 7,3 Monate, während Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, nur 4,6 Monate rezidivfrei blieben (Amgen 2016b). Somit zeigt Blinatumomab nicht nur einen Vorteil, um das Therapieziel (CR / CRh / CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen zu erreichen, sondern auch die Nachhaltigkeit des Ansprechens (Dauer der CR / CRh / CRi).

Diese Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) sind konsistent mit dem Vergleich zwischen der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 (Blinatumomab vs. Salvage-Chemotherapie: 42,9 %;

95 %-KI [35,7; 50,2]) vs. 24,0 %; 95 %-KI [20,0 %; 27,0 %]) und festigen damit die Überlegenheit einer Behandlung mit Blinatumomab, innerhalb von zwei Behandlungszyklen, gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Amgen 2016b).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻), rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2.3 Minimale Resterkrankung (MRD) Remission – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts MRD-Remission

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Die MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen wurde bestimmt durch eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter 10^{-4} (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze $< 10^{-4}$ wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert.</p> <p>Patienten mit fehlenden post-baseline Erkrankungsbeurteilungen wurden so betrachtet, als hätten sie keine MRD-Remission erreicht.</p> <p>Die MRD-Remissionsrate wurde mittels der PCR-Analyse oder Durchflusszytometrie in einem Zentrallabor bestimmt. Die Auswertung des Endpunkts wurde von einem unabhängigen DMC geprüft.</p> <p>Zum Vergleich zwischen Blinatumomab und der Chemotherapie im Vergleichsarm wurden als Effektschätzer RD, RR und OR jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde der p-Wert mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, der nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet. Die Analysen bezogen sich auf alle randomisierten Patienten im FAS.</p> <p>Unterstützender Endpunkt: <u>Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen:</u> keine nachweisbaren leukämischen Zellen durch die PCR oder Durchflusszytometrie.</p>
<p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; DMC: Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; OR: Odds Ratio; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Amgen 2016b</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für minimale Resterkrankung (MRD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2017). Da es sich bei der TOWER-

Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRD-Remission als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der MRD, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRD-Remission als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt minimale Resterkrankung (MRD) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts MRD-Remission einschließlich unterstützender Subkategorie in der TOWER-Studie wiedergegeben.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für MRD-Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Minimale Resterkrankung (MRD) Remission^a							
Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm			
N	n (%) [95 %-KI]^b	N	n (%) [95 %-KI]^b	RD [%] [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert^c
271	81 (29,9) [24,5; 35,7]	134	19 (14,2) [8,8; 21,3]	15,7 [7,7; 23,8]	2,11 [1,34; 3,32]	2,58 [1,49; 4,48]	< 0,001
Komplette Minimale Resterkrankung (MRD) Remission^d							
271	64 (23,6) [18,7; 29,1]	134	12 (9,0) [4,7; 15,1]	14,7 [7,7; 21,7]	2,64 [1,48; 4,71]	3,14 [1,63; 6,06]	< 0,001
<p>a: Definiert als MRD-Remissionsrate unter 10^{-4} innerhalb von zwei Behandlungszyklen, gemessen mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Durchflusszytometrie.</p> <p>b: Das exakte KI wurde mithilfe der Binomialverteilung ermittelt.</p> <p>c: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, welcher nach Alter (< 35 vs. \geq 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet.</p> <p>d: Definiert als MRD-Remissionsrate unterhalb der Nachweisgrenze gemessen durch PCR oder Durchflusszytometrie.</p> <p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall, MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; OR: Odds Ratio; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Amgen 2016b, 2017</p>							

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, mehr als doppelt so häufig eine MRD-Remission (29,9 %) wie Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (14,2 %) (RR=2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Blinatumomab wurde durch das Erreichen einer kompletten MRD-Remission und somit einer Remission unterhalb der Nachweisgrenze der gewählten Analyseverfahren bestätigt (RR=2,64; 95 %-KI [1,48; 4,71]; $p < 0,001$). Die Bestimmung der MRD bietet eine präzise und exakte Analyseverfahren und wird im klinischen Alltag unterstützend und für eine tiefere Evaluierung zusätzlich zur hämatologischen Bestimmung der CR angewendet. Die Ergebnisse zeigen zudem, dass bereits eine CR / CRh / CRi eine gute Prognosemöglichkeit für eine MRD-Negativität bei einer Behandlung mit Blinatumomab bietet (Amgen 2016b). Innerhalb der Gruppe der Responder (mit CR / CRh / CRi) erreichten 76,3 % bzw. 48,5 % der Patienten eine MRD-Negativität (Amgen 2016b; Kantarjian et al. 2017).

Diese Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) sind konsistent zu den Ergebnissen aus der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 (MRD-Remissionsrate: 34,4 %; 95 %-KI [27,6 %; 41,6 %]; komplette MRD-Remissionsrate: 28,0 %; 95 %-KI [21,8 %; 35,0 %]) und bestätigen die Tatsache, dass ein wesentlicher Anteil der Ph^- r/r B-Vorläufer ALL-Patienten von einem tiefen Ansprechen der Therapie unter Blinatumomab profitiert.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts MRD-Remission sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Amgen 2016b).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph^-), rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2.4 Morbidität (Symptome) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität (Symptome)

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Der Endpunkt Morbidität und die darin beinhalteten Symptome wurden mittels der EORTC QLQ-C30 und ALLSS-Fragebögen erhoben.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), einem Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten. Folgende Symptomskalen wurden für die Auswertung der Morbidität herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerz • Atemnot • Insomnie • Appetitlosigkeit • Obstipation • Diarrhö <p>Mithilfe von Score-Punkten (1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) wurden die Fragen von den Patienten bewertet und umgerechnet auf einer Skala von 0 bis 100 abgebildet, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt.</p> <p>Der ALLSS-Fragebogen besteht aus zwölf Einzelfragen, die zu neun Skalen abgeleitet werden. Für den Endpunkt Morbidität werden der ALLSS-Gesamtscore (Summe der Einzelwertungen) und die folgenden Symptomskalen berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (Müdigkeit) • Fatigue (Schwäche) • Blutungen • Hämatome • Gelenk- oder Knochenschmerzen • Fieber • Infektanfälligkeit • Appetitlosigkeit • Nachtschweiß • Geschwollene Lymphknoten • Juckreiz • Atemnot <p>Die Antworten zu diesen Symptomskalen wurden ebenfalls mittels Score-Punkten bewertet: 0 = überhaupt nicht / nie, 1 = wenig / selten, 2 = moderat / manchmal, 3 = mäßig / oft, 4 = sehr / immer. Der Gesamtscore wurde abgeleitet aus der Summe der zwölf Einzelscores und kann jeden ganzzahligen Wert von 0 bis 48 annehmen.</p>

Die beiden Fragebögen wurden von den Patienten am Tag 1, 8, 15 und am Ende des ersten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage), am Tag 1, 15 und am Ende des zweiten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage), sowie während der Konsolidierungszyklen und der Sicherheitsnachbeobachtung ausgefüllt. Die Fragebögen wurden von den Patienten vor der Durchführung jeglicher klinischer Auswertung oder vor der Verabreichung von Blinatumomab bzw. Chemotherapie im Vergleichsarm ausgefüllt. Patienten wurden (von der Beantwortung des Fragebogens) freigestellt, wenn sie den Fragebogen in den verfügbaren Sprachen nicht lesen konnten.

Wenn mehr als die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet wurden, wurden die fehlenden Werte den beantworteten Fragen zugerechnet. Fehlten mehr als die Hälfte der Antworten, wurde der Bereich oder die Einzelfrage als fehlend gewertet.

Die Analyse des Endpunkts Morbidität erfolgt zuerst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten aller Symptomskalen, definiert als die Anzahl der Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten innerhalb der ersten zwei Zyklen ausgefüllt haben dividiert durch die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt der Erhebung noch in der Studie befindlichen Patienten. Zusätzlich werden folgende Hauptanalysen untersucht:

- (Responderanalyse) Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen, definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zu einer Erhöhung der Scores um zehn Punkte.
- (Responderanalyse) Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS-Fragebogen, wobei gilt:
 - Hinsichtlich der einzelnen Symptomskalen beschreibt der Endpunkt den Zeitraum zwischen Randomisierung der Patienten und Eintreten einer Abnahme des Scores in mindestens einer Kategorie;
 - Hinsichtlich der Summe der Einzelwertungen beschreibt der Endpunkt den Zeitraum zwischen Randomisierung der Patienten und der ALLSS-Response, definiert als Abnahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung des ALLSS-Gesamtscores zu Baseline.

Für beide Analysen wurde die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangene allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) (ja vs. nein). Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich der krankheitsbezogenen Symptome bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde.

Des Weiteren wird folgende unterstützende Analyse untersucht:

- Mittlere Veränderung ab Baseline anhand eines Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen (MMRM) für alle berücksichtigten Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Der Gruppenunterschied im Zyklus 1 zwischen Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm hinsichtlich der mittleren Differenz wurde anhand eines MMRM ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das Modell enthielt die Terme Behandlung, Visiten, deren Interaktion sowie den Baseline-Score, und wurde nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert. Fehlende Werte wurden imputiert, unter der Annahme, dass sie zufällig fehlend sind (missing at random). Die abhängigen Variablen für dieses Model wurden am Tag 1, 8, 15 und am Ende des ersten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) erhoben. Der Gruppenunterschied zwischen Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm hinsichtlich der mittleren Differenz im Zyklus 2 wurde aufgrund der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm lediglich deskriptiv ausgewertet.

Die Analysen bezogen sich jeweils auf das EORTC QLQ-C30 und ALLSS-Analyse-Set, welches alle randomisierten Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 bzw. der Summe der Einzelwertungen aus ALLSS umfasste.

alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus

Quelle: Amgen 2016b, 2016c

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2017). Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Morbidität als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung durch die behandelnden Personen nicht zu erwarten ist. Darüber hinaus wurde die MID von zehn Punkten spezifisch für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen abgeleitet und berücksichtigt. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten (FAS) mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 bzw. des Gesamtscores ALLSS aufgenommen wurden. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 und ALLSS Fragebogen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen (vgl. Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22). Dies ermöglicht eine Bewertung des Endpunkts Morbidität (Symptome) mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Morbidität, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Morbidität als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts Morbidität in der TOWER-Studie wiedergegeben. Die Erhebung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 sowie dem ALLSS Fragebogen wurde anhand der Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome evaluiert. Relevant bei der Auswertung von PRO (Patient Reported Outcome) Daten sind die Rücklaufquoten dieser Fragebögen. Die Berechnung der Rücklaufquoten ergibt sich aus der Anzahl der Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt der Erhebung noch in der Studie befindlichen Patienten.

Die Rücklaufquoten aller Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 und ALLSS Fragebogen zu den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen werden in Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22 dargestellt.

Tabelle 4-21: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Fatigue				
Baseline	267	244 (91,39)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	90 (84,91)
Tag 15, Zyklus 1	243	222 (91,36)	102	80 (78,43)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Übelkeit und Erbrechen				
Baseline	267	244 (91,39)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	90 (84,91)
Tag 15, Zyklus 1	243	221 (90,95)	102	81 (79,41)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	109 (78,99)	23	15 (65,22)
Schmerz				
Baseline	267	247 (92,51)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	221 (90,95)	102	81 (79,41)
Tag 29, Zyklus 1	218	167 (76,61)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Atemnot				
Baseline	267	243 (91,01)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	88 (83,02)
Tag 15, Zyklus 1	243	222 (91,36)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	109 (78,99)	23	15 (65,22)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Insomnie				
Baseline	267	244 (91,39)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	221 (90,95)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	141 (92,16)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Appetitlosigkeit				
Baseline	267	243 (91,01)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	90 (84,91)
Tag 15, Zyklus 1	243	221 (90,95)	102	81 (79,41)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	109 (78,99)	23	15 (65,22)
Obstipation				
Baseline	267	242 (90,64)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	236 (91,47)	106	87 (82,08)
Tag 15, Zyklus 1	243	220 (90,53)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	167 (76,61)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Diarrhö				
Baseline	267	242 (90,64)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	237 (91,86)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	220 (90,53)	102	80 (78,43)
Tag 29, Zyklus 1	218	167 (76,61)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	140 (91,50)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
FAS: Full-Analysis-Set; N: Anzahl der noch in der Studie befindlichen Patienten im FAS; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt haben Quelle: Amgen 2017				

Tabelle 4-22: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung aus dem ALLSS Fragebogen

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Summe der Einzelwertungen				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	210 (81,40)	106	72 (67,92)
Tag 15, Zyklus 1	243	200 (82,30)	102	68 (66,67)
Tag 29, Zyklus 1	218	148 (67,89)	90	52 (57,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	128 (83,66)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	108 (75,52)	27	21 (77,78)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Fatigue (Müdigkeit)				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	215 (83,33)	106	78 (73,58)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	74 (72,55)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	111 (77,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Fatigue (Schwäche)				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	215 (83,33)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	204 (83,95)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	109 (76,22))	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Blutungen				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	215 (83,33)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	109 (76,22)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Hämatome				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	215 (83,33)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	153 (70,18)	90	56 (62,22)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Gelenk- oder Knochenschmerzen				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	216 (83,72)	106	78 (73,58)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	73 (71,57)
Tag 29, Zyklus 1	218	153 (70,18)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	128 (83,66)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Fieber				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	215 (83,33)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	74 (72,55)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	58 (64,44)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	109 (76,22)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Infektanfälligkeit				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	213 (82,56)	106	76 (71,70)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	58 (64,44)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	21 (77,78)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Appetitlosigkeit				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	216 (83,72)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	202 (83,13)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	155 (71,10)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	109 (76,22)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Nachtschweiß				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	216 (83,72)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Geschwollene Lymphknoten				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	216 (83,72)	106	76 (71,70)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	73 (71,57)
Tag 29, Zyklus 1	218	153 (70,18)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Juckreiz				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	216 (83,72)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	151 (69,27)	90	58 (64,44)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Atemnot				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	214 (82,95)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	202 (83,13)	102	74 (72,55)
Tag 29, Zyklus 1	218	155 (71,10)	90	56 (62,22)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	108 (75,52)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
FAS: Full-Analysis-Set; N: Anzahl der noch in der Studie befindlichen Patienten im FAS; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten, die den ALLSS Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt haben Quelle: Amgen 2017				

In der folgenden Tabelle 4-23 wird die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte dargestellt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Morbidität (Symptome aus dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse)

Morbidität								
<i>Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte</i>								
Symptomskala	Blinatumomab (N=247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	Median (Monat) [95 %-KI]	N	n (%)	Median (Monat) [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Fatigue	242	139 (57,4)	1,0 [0,5; 1,5]	94	69 (73,4)	0,3 [0,3; 0,5]	0,53 [0,40; 0,71]	< 0,001
Übelkeit und Erbrechen	242	92 (38,0)	4,2 [3,1; 6,5]	94	54 (57,4)	0,5 [0,3; 1,9]	0,36 [0,25; 0,51]	< 0,001
Schmerz	245	135 (55,1)	1,5 [1,1; 2,0]	94	67 (71,3)	0,5 [0,5; 1,0]	0,54 [0,40; 0,73]	< 0,001
Atemnot	241	75 (31,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	93	39 (41,9)	2,3 [1,2; n.b.]	0,59 [0,39; 0,87]	0,006
Insomnie	242	119 (49,2)	2,0 [1,1; 6,2]	94	48 (51,1)	1,0 [0,5; 2,5]	0,79 [0,55; 1,11]	0,150
Appetitlosigkeit	241	110 (45,6)	3,1 [2,3; 4,4]	93	59 (63,4)	0,5 [0,4; 1,0]	0,40 [0,28; 0,56]	< 0,001
Obstipation	240	73 (30,4)	n.b. [5,0; n.b.]	94	43 (45,7)	1,7 [1,0; n.b.]	0,48 [0,33; 0,71]	< 0,001
Diarrhö	240	78 (32,5)	6,0 [3,4; n.b.]	94	52 (55,3)	0,8 [0,5; 2,5]	0,34 [0,23; 0,49]	< 0,001

a: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).

b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde.

alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus EORTC QLQ C30 um zehn Punkte; N: Anzahl der Patienten im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set; n.b.: nicht bestimmbar

Quelle: Amgen 2017

Eine Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten zu verschiedenen Symptomen war bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, durchweg verzögert im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden.

Der Anteil der Patienten, die unter dem Symptom Fatigue eine Verschlechterung erlitten hatten, war mit 57,4 % der Patienten bei einer Therapie mit Blinatumomab um 16 Prozentpunkte niedriger als bei Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (73,4 %). In Bezug auf die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Fatigue zeigte Blinatumomab einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm (HR=0,53;

95 %-KI [0,40; 0,71]; $p < 0,001$). Auch weitere relevante Symptome wie Übelkeit und Erbrechen (HR=0,36; 95 %-KI [0,25; 0,51]; $p < 0,001$), Schmerz (HR=0,54; 95 %-KI [0,40; 0,73]; $p < 0,001$), Atemnot (HR=0,59; 95 %-KI [0,39; 0,87]; $p=0,006$), Appetitlosigkeit (HR=0,40; 95 %-KI [0,28; 0,56]; $p < 0,001$), Obstipation (HR=0,48; 95 %-KI [0,33; 0,71]; $p < 0,001$) und Diarrhö (HR=0,34; 95 %-KI [0,23; 0,49]; $p < 0,001$) hatten ein signifikant geringeres Risiko für das Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte bei einer Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Lediglich bei der Insomnie ist eine numerische aber nicht statistisch signifikante Risikoreduktion gegeben. Blinatumomab wies somit für alle Symptome, mit Ausnahme des Symptoms Insomnie, im EORTC QLQ-C30 Fragebogen einen Vorteil im Sinne einer statistisch signifikanten Risikoreduktion (HRs unterhalb der Eins) hinsichtlich der klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome ab Baseline auf.

In der folgenden Tabelle 4-24 wird unterstützend zu der Responderanalyse die mittlere Veränderung ab Baseline der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen dargestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen, insbesondere im Vergleichsarm, wurde die Darstellung der Auswertung anhand des MMRM auf den Zyklus 1 beschränkt. Zur Prüfung der Konsistenz trotz der methodischen Limitation beim MMRM wurde die mittlere Veränderung ab Baseline der Symptome für zwei Zyklen deskriptiv ausgewertet (Tabelle 4-25).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Morbidität im Zyklus 1 (Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unterstützende Analyse anhand MMRM

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	LS-MWD [95 %-KI] ^a	SMD ^b [95 %-KI]
Fatigue								
Baseline	244	42,96 [39,54; 46,39]	n.a.	94	43,85 [37,85; 49,85]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	239	40,70 [37,25; 44,15]	-2,03 [-4,76; 0,70]	90	52,47 [46,52; 58,42]	10,16 [5,82; 14,50]	-12,19 [-17,20; -7,18]	-0,57 [-0,82; -0,32]
Tag 15, Zyklus 1	222	40,34 [36,65; 44,03]	-1,31 [-4,40; 1,78]	80	53,33 [47,79; 58,87]	11,73 [6,69; 16,77]	-13,04 [-18,85; -7,22]	-0,56 [-0,82; -0,30]
Tag 29, Zyklus 1	166	35,54 [31,78; 39,30]	-3,75 [-7,16; -0,34]	62	50,81 [43,54; 58,08]	9,23 [3,72; 14,75]	-12,99 [-19,38; -6,59]	-0,58 [-0,88; -0,29]
Übelkeit und Erbrechen								
Baseline	244	10,72 [8,36; 13,09]	n.a.	94	11,52 [7,31; 15,74]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	239	7,18 [5,50; 8,86]	-3,32 [-5,74; -0,90]	90	25,37 [19,04; 31,70]	14,02 [10,16; 17,88]	-17,34 [-21,80; -12,87]	-0,92 [-1,17; -0,66]
Tag 15, Zyklus 1	221	7,62 [5,62; 9,61]	-2,59 [-4,96; -0,21]	81	19,55 [13,96; 25,13]	8,09 [4,24; 11,94]	-10,68 [-15,12; -6,24]	-0,60 [-0,86; -0,34]
Tag 29, Zyklus 1	166	6,43 [4,50; 8,35]	-3,25 [-5,91; -0,59]	62	18,82 [11,81; 25,82]	7,61 [3,33; 11,90]	-10,86 [-15,84; -5,89]	-0,62 [-0,92; -0,33]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	LS-MWD [95 %-KI] ^a	SMD ^b [95 %-KI]
Schmerz								
Baseline	247	27,94 [24,15; 31,72]	n.a.	95	24,04 [18,18; 29,89]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	239	25,87 [22,03; 29,71]	-1,22 [-4,76; 2,33]	89	32,31 [25,19; 39,23]	7,79 [2,12; 13,46]	-9,01 [-15,57; -2,45]	-0,32 [-0,57; -0,08]
Tag 15, Zyklus 1	221	25,79 [21,81; 29,77]	0,27 [-3,26; 3,80]	81	32,72 [26,46; 38,98]	9,82 [4,13; 15,51]	-9,55 [-16,12; -2,98]	-0,36 [-0,62; -0,10]
Tag 29, Zyklus 1	167	22,75 [18,39; 27,11]	-1,36 [-5,27; 2,54]	62	28,49 [20,74; 36,25]	6,42 [0,05; 12,78]	-7,78 [-15,14; -0,42]	-0,30 [-0,60; -0,01]
Atemnot								
Baseline	243	21,81 [18,29; 25,33]	n.a.	95	22,11 [16,36; 27,85]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	239	17,71 [14,73; 20,70]	-4,03 [-6,97; -1,08]	88	20,83 [14,94; 26,73]	-0,83 [-5,52; 3,86]	-3,20 [-8,62; 2,22]	-0,14 [-0,38; 0,11]
Tag 15, Zyklus 1	222	16,97 [13,81; 20,13]	-4,15 [-7,31; -1,00]	79	22,78 [15,86; 29,71]	2,05 [-3,07; 7,17]	-6,20 [-12,12; -0,29]	-0,26 [-0,52; -0,00]
Tag 29, Zyklus 1	166	14,26 [11,06; 17,45]	-6,02 [-9,61; -2,43]	61	25,14 [16,94; 33,33]	4,99 [-0,83; 10,81]	-11,01 [-17,77; -4,25]	-0,47 [-0,77; -0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	LS-MWD [95 %-KI] ^a	SMD ^b [95 %-KI]
Insomnie								
Baseline	244	29,37 [25,60; 33,14]	n.a.	94	31,56 [25,44; 37,68]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	239	29,71 [25,90; 33,51]	-0,62 [-4,26; 3,02]	89	34,83 [28,06; 41,60]	4,29 [-1,55; 10,12]	-4,91 [-11,65; 1,83]	-0,17 [-0,42; 0,07]
Tag 15, Zyklus 1	221	28,05 [24,04; 32,07]	-0,67 [-4,60; 3,26]	79	33,76 [26,24; 41,27]	3,91 [-2,53; 10,34]	-4,57 [-12,00; 2,85]	-0,15 [-0,41; 0,10]
Tag 29, Zyklus 1	166	23,49 [18,75; 28,24]	-4,58 [-8,53; -0,64]	61	34,43 [26,80; 42,06]	4,04 [-2,37; 10,46]	-8,63 [-16,05; -1,21]	-0,33 [-0,63; -0,04]
Appetitlosigkeit								
Baseline	243	21,26 [17,55; 24,98]	n.a.	93	23,66 [17,45; 29,86]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	239	19,11 [15,64; 22,57]	-2,59 [-6,34; 1,17]	90	38,52 [30,83; 46,20]	16,29 [10,28; 22,29]	-18,87 [-25,81; -11,94]	-0,64 [-0,89; -0,39]
Tag 15, Zyklus 1	221	20,06 [16,19; 23,93]	-0,15 [-4,14; 3,84]	81	37,45 [30,04; 44,85]	15,21 [8,72; 21,70]	-15,36 [-22,85; -7,87]	-0,51 [-0,77; -0,25]
Tag 29, Zyklus 1	166	16,67 [12,90; 20,43]	-2,80 [-6,74; 1,13]	62	35,48 [27,11; 43,86]	12,71 [6,34; 19,08]	-15,51 [-22,88; -8,15]	-0,60 [-0,90; -0,31]
Obstipation								
Baseline	242	15,84 [12,71; 18,97]	n.a.	95	9,82 [5,30; 14,35]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	236	16,38 [13,10; 19,67]	0,74 [-2,46; 3,95]	87	18,01 [11,52; 24,49]	6,01 [0,87; 11,15]	-5,27 [-11,24; 0,71]	-0,21 [-0,46; 0,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	LS-MWD [95 %-KI] ^a	SMD ^b [95 %-KI]
Tag 15, Zyklus 1	220	12,88 [9,80; 15,96]	-2,10 [-5,09; 0,88]	79	16,03 [10,07; 21,99]	3,83 [-1,02; 8,68]	-5,94 [-11,54; -0,33]	-0,26 [-0,52; -0,01]
Tag 29, Zyklus 1	167	9,38 [6,18; 12,59]	-5,27 [-8,55; -1,99]	61	14,75 [7,52; 21,99]	2,16 [-3,16; 7,49]	-7,43 [-13,61; -1,26]	-0,35 [-0,64; -0,05]
Diarrhö								
Baseline	242	8,95 [6,62; 11,28]	n.a.	94	14,18 [9,33; 19,04]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	237	8,44 [5,88; 11,00]	-0,48 [-3,63; 2,67]	89	25,47 [18,52; 32,41]	14,22 [9,20; 19,24]	-14,70 [-20,55; -8,85]	-0,60 [-0,85; -0,35]
Tag 15, Zyklus 1	220	8,03 [5,63; 10,43]	-0,91 [-4,05; 2,23]	80	32,92 [25,04; 40,79]	21,98 [16,87; 27,08]	-22,89 [-28,82; -16,95]	-0,97 [-1,24; -0,70]
Tag 29, Zyklus 1	167	5,79 [3,48; 8,09]	-2,70 [-5,68; 0,27]	62	18,28 [10,51; 26,05]	6,67 [1,92; 11,43]	-9,38 [-14,92; -3,83]	-0,48 [-0,78; -0,19]
<p>a: Die Analyse der LS mittleren Veränderung ab Baseline sowie der Differenz der LS mittleren Veränderung zwischen Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm wurden mittels eines MMRM über die Erhebungszeitpunkte im Zyklus 1 berechnet. Das Modell enthielt die Terme Behandlung, Visiten, deren Interaktion sowie den Baseline-Score, und wurde nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert.</p> <p>b: Standardisiert mittels Hedges'g.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set; n.a.: nicht anwendbar; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p> <p>Quelle: Amgen 2017</p>								

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Morbidität im Zyklus 1 und 2 (Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unterstützende Analyse (deskriptive Auswertungen)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)	
	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]
Fatigue				
Tag 8, Zyklus 1	236	-2,35 [-4,95; 0,24]	89	9,74 [3,87; 15,60]
Tag 15, Zyklus 1	220	-1,77 [-4,92; 1,39]	79	11,81 [4,92; 18,71]
Tag 29, Zyklus 1	165	-3,20 [-6,73; 0,33]	62	10,84 [2,51; 19,18]
Tag 1, Zyklus 2	140	-7,06 [-10,79; -3,34]	27	3,29 [-8,70; 15,29]
Tag 15, Zyklus 2	120	-9,03 [-13,11; -4,95]	22	0,51 [-12,62; 13,63]
Tag 29, Zyklus 2	109	-7,49 [-11,72; 3,26]	15	2,96 [-9,45; 15,37]
Übelkeit und Erbrechen				
Tag 8, Zyklus 1	236	-3,74 [-6,07; -1,41]	89	13,30 [6,64; 19,95]
Tag 15, Zyklus 1	219	-2,82 [-5,36; -0,27]	80	7,08 [0,52; 13,65]
Tag 29, Zyklus 1	164	-3,25 [-6,13; -0,38]	62	8,60 [1,55; 15,66]
Tag 1, Zyklus 2	140	-3,57 [-7,12; -0,02]	27	1,85 [-8,05; 11,76]
Tag 15, Zyklus 2	120	-4,72 [-7,99; -1,45]	22	3,03 [-9,59; 15,65]
Tag 29, Zyklus 2	109	-2,29 [-5,91; 1,32]	15	-2,22 [-10,67; 6,23]
Schmerz				
Tag 8, Zyklus 1	238	-2,31 [-6,29; 1,67]	89	8,99 [3,26; 14,72]
Tag 15, Zyklus 1	221	-0,60 [-4,53; 3,32]	81	11,32 [5,02; 17,62]
Tag 29, Zyklus 1	167	-2,79 [-6,93; 1,34]	62	9,41 [1,31; 17,51]
Tag 1, Zyklus 2	142	-3,29 [-8,28; 1,71]	27	-0,62 [-12,95; 11,71]
Tag 15, Zyklus 2	121	-3,31 [-8,32; 1,71]	22	-1,52 [-18,10; 15,07]
Tag 29, Zyklus 2	110	-2,42 [-7,59; 2,75]	15	1,11 [-11,21; 13,43]

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)	
	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]
Atemnot				
Tag 8, Zyklus 1	235	-4,40 [-7,95; -0,84]	88	-0,76 [-6,52; 5,01]
Tag 15, Zyklus 1	219	-4,26 [-7,82; -0,70]	79	2,11 [-4,79; 9,01]
Tag 29, Zyklus 1	164	-4,47 [-8,83; -0,12]	61	5,46 [-2,96; 13,88]
Tag 1, Zyklus 2	138	-5,56 [-10,79; -0,32]	27	-3,70 [-12,15; 4,74]
Tag 15, Zyklus 2	118	-8,19 [-13,15; -3,23]	22	-6,06 [-14,76; 2,64]
Tag 29, Zyklus 2	106	-10,06 [-15,39; -4,73]	15	-2,22 [-15,21; 10,77]
Insomnie				
Tag 8, Zyklus 1	236	0,42 [-3,80; 4,64]	88	4,17 [-1,87; 10,21]
Tag 15, Zyklus 1	219	0,15 [-4,11; 4,41]	78	4,27 [-3,70; 12,25]
Tag 29, Zyklus 1	165	-5,05 [-9,19; -0,91]	61	6,01 [-1,86; 13,88]
Tag 1, Zyklus 2	139	-6,47 [-11,94; -1,01]	27	-9,88 [-21,90; 2,15]
Tag 15, Zyklus 2	120	-3,89 [-9,37; 1,59]	22	4,55 [-13,29; 22,38]
Tag 29, Zyklus 2	109	-6,12 [-11,97; -0,26]	15	-2,22 [-21,29; 16,84]
Appetitlosigkeit				
Tag 8, Zyklus 1	235	-2,27 [-6,34; 1,80]	88	14,39 [5,64; 23,15]
Tag 15, Zyklus 1	218	-0,61 [-5,09; 3,87]	79	13,92 [5,25; 22,60]
Tag 29, Zyklus 1	164	-1,83 [-6,46; 2,80]	61	15,30 [6,68; 23,92]
Tag 1, Zyklus 2	139	-4,80 [-9,72; 0,13]	26	-5,13 [-18,70; 8,44]
Tag 15, Zyklus 2	119	-8,40 [-14,04; -2,77]	21	1,59 [-17,89; 21,06]
Tag 29, Zyklus 2	108	-6,17 [-11,75; -0,60]	15	2,22 [-15,52; 19,96]

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)	
	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]
Obstipation				
Tag 8, Zyklus 1	231	-0,58 [-3,90; 2,74]	87	9,20 [2,63; 15,76]
Tag 15, Zyklus 1	216	-3,09 [-6,43; 0,26]	79	6,75 [0,38; 13,12]
Tag 29, Zyklus 1	164	-6,50 [-10,32; -2,69]	61	2,19 [-5,89; 10,27]
Tag 1, Zyklus 2	138	-5,56 [-10,13; -0,98]	27	1,23 [-6,51; 8,98]
Tag 15, Zyklus 2	118	-7,34 [-11,56; -3,13]	22	3,03 [-7,08; 13,14]
Tag 29, Zyklus 2	107	-8,10 [-12,56; -3,64]	15	2,22 [-8,74; 13,18]
Diarrhö				
Tag 8, Zyklus 1	231	0,00 [-3,20; 3,20]	88	11,36 [4,27; 18,46]
Tag 15, Zyklus 1	216	0,15 [-2,59; 2,90]	79	20,68 [12,45; 28,90]
Tag 29, Zyklus 1	163	-0,82 [-3,62; 1,99]	62	5,38 [-0,98; 11,73]
Tag 1, Zyklus 2	137	-0,97 [-4,31; 2,37]	27	-3,70 [-12,15; 4,74]
Tag 15, Zyklus 2	118	-1,41 [-4,09; 1,27]	22	-6,06 [-15,88; 3,76]
Tag 29, Zyklus 2	107	0,93 [-2,16; 4,03]	15	0,00 [-6,98; 6,98]
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set Quelle: Amgen 2017				

Generell berichteten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, in allen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 geringer ausgeprägte Symptome als Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden.

Die mittleren Ausgangswerte vor Therapiebeginn bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, waren vergleichbar mit jenen bei Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (Tabelle 4-24). Die intestinalen Symptome Obstipation und Diarrhö zeigten leicht unterschiedliche Ausgangsmittelwerte. Patienten im Blinatumomab-Arm litten zu Therapiebeginn stärker unter Obstipation (MW=15,84; 95 %-KI [12,71; 18,97]) als Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (MW=9,82; 95 %-KI [5,30; 14,35]). Dagegen litten die Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm zu Therapiebeginn

stärker unter Diarrhö (MW=14,18; 95 %-KI [9,33; 19,04]) als Patienten im Blinatumomab-Arm (MW=8,95; 95 %-KI [6,62; 11,28]).

Die Darstellung der Veränderungen der Symptomskalen im Zeitverlauf des Zyklus 1 dient zum Vergleich der Behandlungsgruppen im Hinblick auf eine Verbesserung der Symptome. Bereits an Tag 8 von Zyklus 1 trat bei fast allen Symptomskalen im Blinatumomab-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung im Gegensatz zur Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm ein. Für die Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust waren die statistisch signifikanten Unterschiede zu Gunsten von Blinatumomab zu allen Zeitpunkten im Zyklus 1 auch klinisch relevant. Lediglich bei den Symptomen Insomnie und Obstipation wies Blinatumomab zu diesem Zeitpunkt eine numerische aber nicht statistisch signifikante Verbesserung auf (Tabelle 4-24). Eine konsistente Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm zeigte sich bei allen Symptomskalen an Tag 29 von Zyklus 1. Der Vorteil von Blinatumomab hinsichtlich einer Verbesserung der Symptome konnte anhand der deskriptiven Auswertungen bis zum Ende des Zyklus 2 über alle Symptome hinweg beobachtet werden (Tabelle 4-25).

Insgesamt sind die Ergebnisse der unterstützenden Analyse bezüglich einer Veränderung ab Baseline für die Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (vgl. Tabelle 4-23).

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Morbidität (Symptome aus dem ALLSS Fragebogen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse)

Morbidität								
<i>Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS Fragebogen</i>								
Symptomskala	Blinatumomab (N=223)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N=86)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	Median (Monat) [95 %-KI]	N	n (%)	Median (Monat) [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Summe der Einzelwertungen	222	103 (46,4)	3,2 [1,5; 5,1]	86	54 (62,8)	0,9 [0,5; 1,0]	0,54 [0,38; 0,76]	< 0,001
Fatigue (Müdigkeit)	222	102 (45,9)	3,2 [1,4; 11,5]	86	53 (61,6)	0,5 [0,5; 1,1]	0,54 [0,39; 0,77]	< 0,001
Fatigue (Schwäche)	222	104 (46,8)	2,5 [1,0; 11,5]	86	59 (68,6)	0,5 [0,5; 1,0]	0,49 [0,35; 0,68]	< 0,001
Blutungen	222	60 (27,0)	n.b. [8,1; n.b.]	86	27 (31,4)	n.b. [2,4; n.b.]	0,78 [0,49; 1,24]	0,26
Hämatome	222	58 (26,1)	n.b. [8,1; n.b.]	86	38 (44,2)	2,3 [0,9; n.b.]	0,50 [0,33; 0,76]	< 0,001
Gelenk- oder Knochenschmerzen	222	108 (48,6)	2,4 [1,4; 3,9]	86	40 (46,5)	1,4 [1,0; n.b.]	0,87 [0,60; 1,27]	0,41
Fieber	222	149 (67,1)	0,5 [0,3; 0,5]	86	59 (68,6)	0,5 [0,5; 0,9]	1,09 [0,80; 1,49]	0,96
Infektanfälligkeit	222	120 (54,1)	1,5 [1,0; 3,0]	86	58 (67,4)	0,6 [0,5; 1,1]	0,65 [0,47; 0,90]	0,006
Appetitlosigkeit	222	124 (55,9)	1,4 [1,0; 2,0]	86	53 (61,6)	0,5 [0,4; 1,4]	0,68 [0,49; 0,95]	0,019
Nachtschweiß	222	109 (49,1)	1,9 [1,0; 6,5]	86	43 (50,0)	1,4 [0,9; n.b.]	0,97 [0,68; 1,40]	0,77
Geschwollene Lymphknoten	222	38 (17,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	86	17 (19,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,72 [0,40; 1,29]	0,26
Juckreiz	222	90 (40,5)	4,9 [2,5; 6,0]	86	38 (44,2)	2,3 [0,9; n.b.]	0,62 [0,42; 0,92]	0,017
Atemnot	222	74 (33,3)	n.b. [5,0; n.b.]	86	41 (47,7)	1,9 [1,0; 2,6]	0,57 [0,38; 0,85]	0,004

a: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).

b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen ein zweiseitiger Log-Rank-Tests durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde.

ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
n: Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS Fragebogen; N: Anzahl der Patienten im ALLSS-Analyse-Set; n.b.: nicht bestimmbar

Quelle: Amgen 2017

Der ALLSS Fragebogen wurde spezifisch für die Erfassung der Symptome bei einer Erkrankung des Patienten mit ALL entwickelt. Die Summe der Einzelwertungen aus dem ALLSS Fragebogen sowie die Dauer bis zum Eintreten einer klinisch bedeutsame Verschlechterung ergab einen signifikanten Vorteil für Blinatumomab (3,2 Monate) gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm (0,9 Monate; HR=0,54; 95 %-KI [0,38; 0,76]; $p < 0,001$). Die einzelnen Symptome Fatigue in Bezug auf Müdigkeit (HR=0,54; 95 %-KI

[0,39; 0,77]; $p < 0,001$) und Fatigue in Bezug auf Schwäche (HR=0,49; 95 %-KI [0,35; 0,68]; $p < 0,001$), Hämatome (HR=0,50; 95 %-KI [0,33; 0,76]; $p < 0,001$), Infektanfälligkeit (HR=0,65; 95 %-KI [0,47; 0,90]; $p=0,006$), Appetitlosigkeit (HR=0,68; 95 %-KI [0,49; 0,95]; $p=0,019$), Juckreiz (HR=0,62; 95 %-KI [0,42; 0,92]; $p=0,017$) sowie Atemnot (HR=0,57; 95 %-KI [0,38; 0,85]; $p=0,004$) zeigten einen signifikanten Vorteil für Blinatumomab, während sich diese Symptome bei Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, signifikant früher klinisch relevant verschlechterten. Die Symptome Blutungen, Gelenk- oder Knochenschmerzen, Fieber, Nachtschweiß und geschwollene Lymphknoten zeigten einen numerischen Vorteil für Blinatumomab.

Insgesamt sind die Ergebnisse, erhoben mithilfe des EORTC QLQ-C30 sowie des ALLSS Fragebogens konsistent und verdeutlichen den Vorteil einer Behandlung mit Blinatumomab hinsichtlich der Morbidität.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻), rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2.5 Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Der Endpunkt Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben.</p> <p>Für die Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde die Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion • Rollenfunktion • Finanzielle Schwierigkeiten <p>Mithilfe von Score-Punkten (1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) wurden die Fragen von den Patienten bewertet und umgerechnet auf einer Skala von 0 bis 100 abgebildet, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität darstellt.</p> <p>Wenn mehr als die Hälfte der Fragen in einem Bereich beantwortet wurden, wurden die fehlenden Werte den beantworteten Fragen zugerechnet. Fehlten mehr als die Hälfte der Antworten, wurde der Bereich oder die Einzelfrage als fehlend gewertet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts Lebensqualität erfolgt zuerst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten der Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und aller Funktionsskalen, definiert als die Anzahl der Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten. Zusätzlich wird folgende Hauptanalyse untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>(Responderanalyse) Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität</u>, definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung der Patienten und Eintreten einer Abnahme der Scores um zehn Punkte. <p>Für die Analyse wurde die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangene allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) (ja vs. nein). Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich der Lebensqualität bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log Rank-Test durchgeführt, der nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage -Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Unterstützende Analysen erfolgen anhand von zwei Ansätzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mittlere Veränderung ab Baseline anhand eines MMRM</u> für den allgemeinen Gesundheitszustand und alle berücksichtigten Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Der Gruppenunterschied im Zyklus 1 zwischen Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm hinsichtlich der mittleren Differenz wurde anhand eines MMRM ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das Modell enthielt die Terme Behandlung, Visiten, deren Interaktion sowie den Baseline-Score, und wurde nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert. Fehlende Werte wurden imputiert, unter der Annahme, dass sie zufällig fehlend sind (missing at random). Die abhängigen Variablen für dieses Model wurden am Tag 1, 8, 15 und am Ende des ersten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) erhoben. Der Gruppenunterschied zwischen Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm hinsichtlich der mittleren Differenz im Zyklus 2 wurde aufgrund der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm lediglich deskriptiv ausgewertet. • <u>Mittlere Veränderung ab Baseline anhand LOCF</u> für den allgemeinen Gesundheitszustand. Fehlende Werte wurden anhand eines LOCF Ansatzes imputiert. Darauf basierend wurde der Gruppenunterschied zwischen Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm hinsichtlich der mittleren Differenz anhand der Kovarianzanalyse (ANCOVA) ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das Modell enthielt die Terme Behandlung, Visiten, deren Interaktion sowie den Baseline-Score, und wurde nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert. Die abhängigen Variablen für dieses Model wurden am Tag 1, 8, 15 und am Ende des ersten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) erhoben. <p>Die Analysen bezogen sich auf das EORTC QLQ-C30 Analyse-Set, welches alle randomisierte Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands und aller berücksichtigten Funktionsskalen aus EORTC QLQ-C30 umfasste.</p>
<p>alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ANCOVA: Kovarianzanalyse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2017). Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Morbidität als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung durch die behandelnden Personen nicht zu erwarten ist. Darüber hinaus wurde die MID von zehn Punkten spezifisch für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen abgeleitet und berücksichtigt. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten (FAS) mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands und aller berücksichtigten Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasste, aufgenommen wurden. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % (vgl. Tabelle 4-29). Dies ermöglicht eine Bewertung des Endpunkts Lebensqualität mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Morbidität, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Lebensqualität als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts Lebensqualität in der TOWER-Studie wiedergegeben. Die Erhebung der Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde anhand der Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität evaluiert. Die Berechnung der

Rücklaufquoten ergibt sich aus der Anzahl der Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt der Erhebung noch in der Studie befindlichen Patienten.

Die Rücklaufquoten der Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und alle Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen werden in Tabelle 4-29 dargestellt.

Tabelle 4-29: Rücklaufquoten bei der Lebensqualitätserhebung aus EORTC QLQ-C30

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Allgemeiner Gesundheitszustand				
Baseline	267	242 (90,64)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	235 (91,09)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	219 (90,12)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	60 (66,67)
Tag 1, Zyklus 2	153	140 (91,50)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	111 (80,43)	23	15 (65,22)
Körperliche Funktion				
Baseline	267	243 (91,01)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	237 (91,86)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	220 (90,53)	102	78 (76,47)
Tag 29, Zyklus 1	218	164 (75,23)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	122 (85,31)	27	21 (77,78)
Tag 29, Zyklus 2	138	112 (81,16)	23	15 (65,22)
Emotionale Funktion				
Baseline	267	243 (91,01)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	222 (91,36)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	141 (92,16)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	120 (83,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Kognitive Funktion				
Baseline	267	244 (91,39)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	222 (91,36)	102	80 (78,43)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	141 (92,16)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	122 (85,31)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Soziale Funktion				
Baseline	267	245 (91,76)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	235 (91,09)	106	85 (80,19)
Tag 15, Zyklus 1	243	219 (90,12)	102	78 (76,47)
Tag 29, Zyklus 1	218	165 (75,69)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	141 (92,16)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	122 (85,31)	27	21 (77,78)
Tag 29, Zyklus 2	138	111 (80,43)	23	15 (65,22)
Rollenfunktion				
Baseline	267	243 (91,01)	112	93 (83,04)
Tag 8, Zyklus 1	258	234 (90,70)	106	86 (81,13)
Tag 15, Zyklus 1	243	219 (90,12)	102	76 (74,51)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	58 (64,44)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	26 (81,25)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	20 (74,07)
Tag 29, Zyklus 2	138	111 (80,43)	23	15 (65,22)
Finanzielle Schwierigkeiten				
Baseline	267	241 (90,26)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	235 (91,09)	106	84 (79,25)
Tag 15, Zyklus 1	243	220 (90,53)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	165 (75,69)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	141 (92,16)	32	26 (81,25)
Tag 15, Zyklus 2	143	119 (83,22)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
FAS: Full-Analysis-Set; N: Anzahl der noch in der Studie befindlichen Patienten im FAS; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt haben; Quelle: Amgen 2017				

In der folgenden Tabelle 4-30 wird die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte dargestellt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse)

Lebensqualität								
<i>Dauer zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte</i>								
Funktionsskala	Blinatumomab (N=247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	Median (Monat) [95 %-KI]	N	n (%)	Median (Monat) [95 %-KI]	HR^a [95 %-KI]	p-Wert^b
Allgemeiner Gesundheitszustand	240	99 (41,3)	8,1 [2,8; n.b.]	95	50 (52,6)	1,0 [0,5; 1,8]	0,60 [0,42; 0,85]	0,003
Körperliche Funktion	241	126 (52,3)	1,5 [1,0; 3,1]	94	59 (62,8)	0,9 [0,5; 1,0]	0,69 [0,50; 0,95]	0,015
Rollenfunktion	241	139 (57,7)	1,0 [0,6; 1,8]	91	66 (72,5)	0,5 [0,3; 1,0]	0,60 [0,44; 0,81]	< 0,001
Emotionale Funktion	241	73 (30,3)	11,5 [6,7; n.b.]	94	35 (37,2)	2,8 [1,5; n.b.]	0,61 [0,40; 0,93]	0,020
Kognitive Funktion	242	126 (52,1)	2,0 [1,4; 3,2]	95	58 (61,1)	0,9 [0,5; 1,4]	0,67 [0,48; 0,92]	0,006
Soziale Funktion	242	134 (55,4)	1,1 [1,0; 2,0]	94	53 (56,4)	1,0 [0,5; 1,8]	0,83 [0,60; 1,14]	0,210
Finanzielle Schwierigkeiten	238	78 (32,8)	17,7 [4,4; n.b.]	94	31 (33,0)	2,5 [1,8; n.b.]	0,79 [0,51; 1,21]	0,240

a: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).

b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests ermittelt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde.

alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set; n.b.: nicht bestimmbar

Quelle: Amgen 2017

Eine Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten war bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, auf sämtlichen Funktionsskalen verzögert im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. Dabei zeigte Blinatumomab ein statistisch signifikantes geringeres Risiko für das Eintreten einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands um zehn Punkte im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (HR=0,60; 95 %-KI [0,42; 0,85]; p=0,003). Ebenfalls zeigten weitere Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie die körperliche Funktion (HR=0,69; 95 %-KI [0,50; 0,95]; p=0,015) und die Rollenfunktion (HR=0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]; p < 0,001), sowie die kognitive (HR=0,67; 95 %-KI [0,48; 0,92]; p=0,020) und emotionale

Funktion (HR=0,61; 95 %-KI [0,40; 0,93]; p=0,006) einen signifikanten Vorteil gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Bei der sozialen Funktion (HR=0,83; 95 %-KI [0,60; 1,14]) und den finanziellen Schwierigkeiten (HR=0,79; 95 %-KI [0,51; 1,21]) war die Signifikanz der Ergebnisse nicht gegeben, dennoch zeigten bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm beide Aspekte eine Verzögerung für das Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte. Blinatumomab wies somit für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Mehrzahl der Funktionsskalen einen Vorteil im Sinne einer statistisch signifikanten Risikoreduktion (HR unterhalb der Eins) hinsichtlich der klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität ab Baseline auf.

In der folgenden Tabelle 4-31 wird unterstützend zu der Responderanalyse die mittlere Veränderung der Lebensqualität ab Baseline aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen dargestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen, insbesondere im Vergleichsarm, wurde die Darstellung der Auswertung anhand des MMRM auf den Zyklus 1 beschränkt. Zur Prüfung der Konsistenz trotz der methodischen Limitation beim MMRM wurde die mittlere Veränderung der Lebensqualität ab Baseline für zwei Zyklen deskriptiv ausgewertet (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Lebensqualität im Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unterstützende Analyse anhand MMRM

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	LS-MWD ^a [95 %-KI]	SMD ^c [95 %-KI]
Allgemeiner Gesundheitszustand								
Baseline	242	54,24 [51,21; 57,26]	n.a.	95	52,11 [47,02;57,19]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	235	55,74 [52,80; 58,69]	0,96 [-1,65; 3,56]	89	48,50 [43,73; 53,28]	-5,20 [-9,31; -1,08]	6,15 [1,38; 10,93]	0,30 [0,06; 0,55]
Tag 15, Zyklus 1	219	55,21 [52,21; 58,22]	0,72 [-2,02; 3,46]	79	46,84 [41,72; 51,95]	-7,73 [-12,15; -3,32]	8,45 [3,34; 13,56]	0,41 [0,15; 0,67]
Tag 29, Zyklus 1	166	60,64 [57,37; 63,92]	4,72 [1,88; 7,55]	60	52,50 [46,90; 58,10]	-1,63 [-6,26; 3,00]	6,35 [1,00; 11,70]	0,34 [0,05; 0,64]
Körperliche Funktion								
Baseline	243	69,96 [66,61; 73,31]	n.a.	95	71,06 [66,28; 75,83]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	237	66,83 [63,29; 70,37]	-2,98 [-5,32; -0,63]	89	61,97 [56,90; 67,04]	-9,75 [-13,44; -6,06]	6,77 [2,51; 11,04]	0,37 [0,13; 0,62]
Tag 15, Zyklus 1	220	64,80 [61,06; 68,54]	-6,61 [-9,41; -3,81]	78	62,21 [56,59; 67,83]	-10,06 [-14,60; -5,52]	3,44 [-1,80; 8,69]	0,16 [-0,09; 0,42]
Tag 29, Zyklus 1	164	72,50 [69,01; 75,99]	-1,39 [-4,29; 1,51]	62	58,33 [51,39; 65,28]	-15,65 [-20,30; -11,00]	14,26 [8,85; 19,66]	0,76 [0,46; 1,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	LS-MWD ^a [95 %-KI]	SMD ^c [95 %-KI]
Emotionale Funktion								
Baseline	243	70,84 [67,89; 73,79]	n.a.	94	67,82 [62,55; 73,09]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	239	77,12 [74,30; 79,93]	6,87 [4,40; 9,35]	89	67,92 [62,15; 73,68]	-2,04 [-5,96; 1,88]	8,91 [4,39; 13,44]	0,46 [0,22; 0,71]
Tag 15, Zyklus 1	222	77,70 [74,77; 80,64]	6,81 [4,05; 9,58]	79	69,34 [62,97; 75,71]	-0,70 [-5,18; 3,78]	7,51 [2,35; 12,68]	0,36 [0,10; 0,62]
Tag 29, Zyklus 1	166	81,79 [78,94; 84,65]	10,01 [7,13; 12,90]	61	69,81 [62,97; 76,65]	1,21 [-3,44; 5,86]	8,80 [3,42; 14,19]	0,47 [0,17; 0,76]
Kognitive Funktion								
Baseline	244	85,52 [82,98; 88,06]	n.a.	95	80,00 [75,08; 84,92]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	239	85,08 [82,51; 87,65]	0,69 [-1,57; 2,95]	89	76,22 [71,06; 81,37]	-5,19 [-8,78; -1,59]	5,87 [1,71; 10,04]	0,33 [0,09; 0,58]
Tag 15, Zyklus 1	222	85,21 [82,38; 88,04]	0,20 [-2,16; 2,55]	80	75,21 [69,46; 80,96]	-6,83 [-10,65; -3,01]	7,03 [2,61; 11,44]	0,40 [0,14; 0,65]
Tag 29, Zyklus 1	166	88,25 [85,60; 90,91]	2,11 [-0,50; 4,73]	61	73,77 [66,78; 80,76]	-7,05 [-11,28; -2,81]	9,16 [4,24; 14,08]	0,54 [0,24; 0,83]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	LS-MWD ^a [95 %-KI]	SMD ^c [95 %-KI]
Soziale Funktion								
Baseline	245	56,73 [52,62; 60,85]	n.a.	94	56,74 [50,09; 63,38]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	235	56,38 [51,97; 60,79]	-0,93 [-4,23; 2,37]	85	49,22 [41,86; 56,57]	-8,26 [-13,56; -2,96]	7,33 [1,22; 13,44]	0,29 [0,04; 0,54]
Tag 15, Zyklus 1	219	54,95 [50,32; 59,57]	-2,86 [-6,39; 0,67]	78	48,72 [40,64; 56,79]	-11,07 [-16,80; -5,33]	8,21 [1,60; 14,82]	0,31 [0,05; 0,57]
Tag 29, Zyklus 1	165	61,62 [56,95; 66,29]	0,30 [-3,69; 4,30]	61	47,27 [38,21; 56,33]	-11,31 [-17,77; -4,85]	11,61 [4,12; 19,11]	0,45 [0,15; 0,74]
Rollenfunktion								
Baseline	243	56,24 [51,74; 60,75]	n.a.	93	61,11 [54,00; 68,22]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	234	55,27 [50,70; 59,84]	-0,93 [-4,65; 2,78]	86	46,32 [39,66; 52,97]	-13,56 [-19,56; -7,57]	12,63 [5,74; 19,52]	0,44 [0,19; 0,69]
Tag 15, Zyklus 1	219	53,73 [49,00; 58,45]	-4,00 [-7,86; -0,14]	76	45,39 [37,49; 53,30]	-15,70 [-22,12; -9,28]	11,70 [4,35; 19,05]	0,40 [0,14; 0,67]
Tag 29, Zyklus 1	166	59,64 [54,70; 64,58]	-0,95 [-5,21; 3,31]	58	41,38 [32,88; 49,88]	-19,20 [-26,30; -12,10]	18,25 [10,09; 26,41]	0,66 [0,35; 0,96]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	N	MW [95 %-KI]	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a	LS-MWD ^a [95 %-KI]	SMD ^c [95 %-KI]
Finanzielle Schwierigkeiten								
Baseline	241	33,20 [28,55; 37,84]	n.a.	94	28,37 [21,58; 35,16]	n.a.	n.a.	n.a.
Tag 8, Zyklus 1	235	32,06 [27,45; 36,66]	-1,03 [-4,14; 2,09]	84	28,97 [21,05; 36,89]	-0,33 [-5,31; 4,66]	-0,70 [-6,45; 5,05]	-0,03 [-0,28; 0,22]
Tag 15, Zyklus 1	220	31,67 [26,95; 36,38]	-0,42 [-3,74; 2,91]	79	27,43 [19,70; 35,15]	-1,00 [-6,33; 4,32]	0,59 [-5,58; 6,76]	0,02 [-0,23; 0,28]
Tag 29, Zyklus 1	165	30,71 [25,43; 35,98]	-1,35 [-5,26; 2,55]	59	35,59 [25,54; 45,65]	3,97 [-2,37; 10,31]	-5,33 [-12,68; 2,03]	-0,21 [-0,51; 0,09]
<p>a: Die Analyse der LS mittleren Veränderung ab Baseline sowie der Differenz der LS mittleren Veränderung zwischen Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm wurden mittels eines MMRM über die Erhebungszeitpunkte im Zyklus 1 berechnet. Das Modell enthielt die Terme Behandlung, Visiten, deren Interaktion sowie den Baseline-Score, und wurde nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert.</p> <p>b: Standardisiert mittels Hedges'g.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set; n.a.: nicht anwendbar; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>Quelle: Amgen 2017</p>								

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Lebensqualität im Zyklus 1 und 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unterstützende Analyse (deskriptive Auswertungen)

Funktionskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)	
	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]
Allgemeiner Gesundheitszustand				
Tag 8, Zyklus 1	231	1,37 [-1,47; 4,21]	89	-4,49 [-9,69; 0,70]
Tag 15, Zyklus 1	216	0,85 [-2,32; 4,02]	79	-8,54 [-13,85; -3,24]
Tag 29, Zyklus 1	165	4,09 [0,71; 7,48]	60	-3,33 [-9,21; 2,55]
Tag 1, Zyklus 2	138	11,59 [7,81; 15,37]	27	-1,85 [-11,92; 8,22]
Tag 15, Zyklus 2	120	9,17 [4,63; 13,71]	22	-6,06 [-17,07; 4,95]
Tag 29, Zyklus 2	110	11,52 [6,77; 16,26]	15	-3,33 [-16,59; 9,93]
Körperliche Funktion				
Tag 8, Zyklus 1	233	-2,58 [-4,76; -0,41]	89	-9,38 [-13,91; -4,85]
Tag 15, Zyklus 1	217	-6,27 [-9,10; -3,45]	78	-9,89 [-14,83; -4,95]
Tag 29, Zyklus 1	162	-1,04 [-4,04; 1,97]	62	-16,25 [22,45; -10,04]
Tag 1, Zyklus 2	139	3,07 [-0,26; 6,41]	27	-4,51 [-16,21; 7,20]
Tag 15, Zyklus 2	120	3,34 [-0,26; 6,94]	21	-5,08 [-20,40; 10,24]
Tag 29, Zyklus 2	110	5,64 [1,89; 9,39]	15	-5,33 [-17,59; 6,93]
Emotionale Funktion				
Tag 8, Zyklus 1	235	6,21 [3,53; 8,88]	88	-1,48 [-5,69; 2,72]
Tag 15, Zyklus 1	219	6,74 [3,99; 9,48]	79	0,98 [-4,98; 6,95]
Tag 29, Zyklus 1	164	9,96 [6,73; 13,19]	61	1,64 [-5,49; 8,77]
Tag 1, Zyklus 2	138	10,53 [6,71; 14,34]	27	11,11 [5,12; 17,11]
Tag 15, Zyklus 2	118	10,29 [5,93; 14,64]	22	6,44 [-5,52; 18,39]
Tag 29, Zyklus 2	108	9,47 [5,45; 13,48]	15	8,33 [-2,13; 18,80]

Funktionskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)	
	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]
Kognitive Funktion				
Tag 8, Zyklus 1	236	-0,14 [-2,54; 2,26]	89	-4,12 [-8,23; -0,01]
Tag 15, Zyklus 1	220	-0,53 [-2,62; 1,56]	80	-6,67 [-11,70; -1,64]
Tag 29, Zyklus 1	165	1,41 [-1,25; 4,07]	61	-7,38 [-13,44; -1,31]
Tag 1, Zyklus 2	138	1,81 [-1,47; 5,09]	27	-4,32 [-14,44; 5,79]
Tag 15, Zyklus 2	120	2,22 [-0,88; 5,32]	22	-2,27 [-15,43; 10,89]
Tag 29, Zyklus 2	108	2,16 [-0,76; 5,08]	15	1,11 [-5,38; 7,61]
Soziale Funktion				
Tag 8, Zyklus 1	233	0,14 [-3,21; 3,49]	85	-7,65 [-13,24; -2,06]
Tag 15, Zyklus 1	218	-2,14 [-5,74; 1,45]	77	-10,39 [-16,83; -3,95]
Tag 29, Zyklus 1	164	0,51 [-3,42; 4,44]	61	-11,75 [-21,30; -2,19]
Tag 1, Zyklus 2	139	5,16 [0,49; 9,82]	27	-1,85 [-16,63; 12,93]
Tag 15, Zyklus 2	121	3,31 [-1,25; 7,87]	21	-7,94 [-24,14; 8,27]
Tag 29, Zyklus 2	110	2,58 [-2,08; 7,23]	15	-5,56 [-25,80; 14,69]
Rollenfunktion				
Tag 8, Zyklus 1	230	0,22 [-3,72; 4,16]	85	-14,31 [-21,46; -7,16]
Tag 15, Zyklus 1	217	-2,84 [-6,63; 0,95]	74	-15,54 [-24,56; -6,52]
Tag 29, Zyklus 1	165	-1,52 [-6,26; 3,23]	58	-21,84 [-32,03; -11,65]
Tag 1, Zyklus 2	140	1,55 [-3,75; 6,85]	26	-3,85 [-20,37; 12,68]
Tag 15, Zyklus 2	120	2,08 [-3,91; 8,08]	20	-7,50 [-22,14; 7,14]
Tag 29, Zyklus 2	110	2,42 [-3,68; 8,53]	15	-6,67 [-27,83; 14,50]

Funktionskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=247)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)	
	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]	N	Veränderung ab Baseline (MW) [95 %-KI]
Finanzielle Schwierigkeiten				
Tag 8, Zyklus 1	228	-1,90 [-5,12; 1,32]	84	0,40 [-4,43; 5,23]
Tag 15, Zyklus 1	214	-0,78 [-4,41; 2,85]	79	-0,42 [-5,42; 4,58]
Tag 29, Zyklus 1	161	-1,04 [-5,58; 3,51]	59	6,78 [0,17; 13,39]
Tag 1, Zyklus 2	136	1,47 [-2,87; 5,81]	26	-2,56 [-14,56; 9,43]
Tag 15, Zyklus 2	113	-2,65 [-8,42; 3,11]	22	6,06 [-9,50; 21,62]
Tag 29, Zyklus 2	105	-1,90 [-6,79; 2,98]	15	6,67 [-3,68; 17,02]
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set Quelle: Amgen 2017				

Generell berichteten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, bezogen auf ihren allgemeinen Gesundheitszustand und auf alle Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens mit Ausnahme der finanziellen Schwierigkeiten eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden.

Die mittleren Ausgangswerte vor Therapiebeginn waren bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, vergleichbar mit jenen bei Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (Tabelle 4-31). Die Funktionskala Rollenfunktion zeigte leicht unterschiedliche Ausgangsmittelwerte. Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm berichteten zu Therapiebeginn eine etwas bessere Rollenfunktion (MW=61,11; 95 %-KI [54,00; 68,22]) als Patienten im Blinatumomab-Arm (MW=56,21; 95 %-KI [51,74; 60,75]).

Die Darstellung der Veränderungen der Funktionskalen im Zeitverlauf des Zyklus 1 diente zum Vergleich der Behandlungsgruppen im Hinblick auf eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität. Bereits am Tag 8 von Zyklus 1 verbesserten sich fast alle Funktionskalen sowie auch der allgemeine Gesundheitszustand im Blinatumomab-Arm statistisch signifikant im Gegensatz zur Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Für die Funktionskalen physische Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion waren die statistisch signifikanten Unterschiede zum Ende des ersten Zyklus zu Gunsten von Blinatumomab auch klinisch relevant. Finanzielle Schwierigkeiten verbesserten sich bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, numerisch, aber nicht statistisch signifikant am Tag 15. Eine konsistente Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm zeigte sich bei allen Skalen zur Lebensqualität am Tag 29 von Zyklus 1, mit Ausnahme der finanziellen Schwierigkeiten.

Die Verbesserung der Lebensqualität unter einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm konnte auch im Zyklus 2 gezeigt werden. Jedoch wird auf eine Auswertung aufgrund der geringen Patientenzahlen, insbesondere im Vergleichsarm, nicht eingegangen. Aufgrund dessen wurden die mittleren Veränderungen im Zyklus 1 und 2 zusätzlich deskriptiv dargestellt.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Veränderung ab Baseline für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (vgl. Tabelle 4-30).

Die Ergebnisse der unterstützenden Analyse der mittleren Veränderung ab Baseline für den allgemeinen Gesundheitszustand anhand des LOCF Ansatzes werden in der folgenden Tabelle 4-33 wiedergegeben.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den allgemeinen Gesundheitsstatus im Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unterstützende Analyse anhand LOCF

Funktionsskala Zeitpunkt	Veränderung ab Baseline (LS-MW) [95 %-KI] ^a		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Blinatumomab (N=247)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=95)	SMD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^a
Tag 8, Zyklus 1	1,25 [-1,27; 3,77]	-5,56 [-9,53; -1,59]	0,34 [0,10; 0,59]	0,004
Tag 15, Zyklus 1	0,89 [-1,75; 3,54]	-7,26 [-11,39; -3,14]	0,40 [0,16; 0,64]	< 0,001
Tag 29, Zyklus 1	3,69 [1,00; 6,38]	-2,52 [-6,69; 1,65]	0,32 [0,06; 0,57]	0,013

a: Die Analyse der LS mittleren Veränderung ab Baseline sowie der p-Wert wurden mittels ANCOVA über die Erhebungszeitpunkte im Zyklus 1 berechnet. Das Modell enthielt die Terme Behandlung, Visiten, deren Interaktion sowie den Baseline-Score, und wurde nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert. Fehlende Werte wurden anhand LOCF imputiert.

b: Standardisiert mittels Hedges' g.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least-square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Quelle: Amgen 2017

Anhand des LOCF Ansatzes zeigte Blinatumomab einen konsistenten statistisch signifikanten Vorteil im Hinblick auf eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands im Zeitverlauf des Zyklus 1, im Gegensatz zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Diese Ergebnisse bestätigen den Vorteil von Blinatumomab, der in der Hauptanalyse (Tabelle 4-30) und den unterstützenden Analysen (Tabelle 4-31, Tabelle 4-32) beobachtet wurde.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻), rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2.6 Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE nach Therapiebeginn. UE wurden entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 erfasst.</p> <p>Folgende Inzidenzen wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach Therapiebeginn • UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn • SUE nach Therapiebeginn • Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn • Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn • UE von besonderem Interesse (basierend auf der Fachinformation (Amgen 2016a) und therapiespezifische UE) nach Therapiebeginn <ul style="list-style-type: none"> • Neurologische Ereignisse • Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS) • Infusionsreaktionen • Infektionen

- Erhöhte Leberwerte
- Tumorlyse-Syndrom
- Neutropenie
- Pankreatitis
- Medikationsfehler

Die Analysen bezogen sich auf das SAS.

Unerwünschte Ereignisse (UE), die aus einer Behandlung mit Blinatumomab oder einer Chemotherapie im Vergleichsarm hervorgegangen sind, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder der Nachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand) dokumentiert. Alle UE, die sich bis zum Ende der Studie am 04.01.2016 ereignet hatten, wurden dokumentiert.

Ebenso wurden UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen hatten und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert haben, als UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) definiert. Eine Tumorprogression wurde nicht als UE betrachtet. Anzeichen oder Symptome einer Progression der Erkrankung (unabhängig vom primären oder sekundären Tumor), die in Abhängigkeit von den Baseline Anzeichen oder Symptomen neu auftraten oder sich verschlimmerten, ebenso wie neue Malignitäten, wurden als UE betrachtet. Abnorme Laborwerte ohne signifikante klinische Bedeutung wurden nicht als UE dokumentiert. Veränderte sich der Schweregrad des UE seit Beginn bis zum Zeitpunkt der Aufhebung, wurde dieses UE wie ein einzelnes Ereignis mit dem höchsten Schweregrad auf dem Adverse Event Summary CRF dokumentiert.

Auswertungen der UE, die gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem unabhängigen DMC geprüft.

UE von besonderem Interesse wurden anhand der MedDRA Kodierung Version 18.1 eingestuft.

Alle sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden während der gesamten Studie regelmäßig erfasst.

CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMC: Data Monitoring Committee; GCP: Good Clinical Practice; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Sicherheits-Analyse-Set; SUE: Schwere Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: Amgen 2016b

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2017). Für die Auswertung wurde das SAS berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und die entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden. In den Studienunterlagen sind die Protokollverletzer und die Lost-to-follow-up Patienten so detailliert beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der sicherheitsrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt sicherheitsrelevante Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte einschließlich einzelner Komponenten in der TOWER-Studie wiedergegeben.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sicherheitsrelevante Endpunkte					
Blinatumomab (N=267)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=109)	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm			
n (%)^b [95 %-KI]^c	n (%)^b [95 %-KI]^c	RD [%] [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert^d
UE nach Therapiebeginn^e					
263 (98,5) [96,2; 99,6]	108 (99,1) [95,0; 100,0]	-0,6 [-2,9; 1,7]	0,99 [0,97; 1,02]	0,61 [0,07; 5,51]	1,000*
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn^e					
231 (86,5) [81,8; 90,4]	100 (91,7) [84,9; 96,2]	-5,2 [-11,8; 1,4]	0,94 [0,88; 1,02]	0,58 [0,27; 1,24]	0,157
SUE nach Therapiebeginn^e					
165 (61,8) [55,7; 67,7]	49 (45,0) [35,4; 54,8]	16,8 [5,8; 27,9]	1,37 [1,09; 1,73]	1,98 [1,26; 3,11]	0,003
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn^e					
33 (12,4) [8,7; 16,9]	9 (8,3) [3,8; 15,1]	4,1 [-2,4; 10,6]	1,50 [0,74; 3,02]	1,57 [0,72; 3,40]	0,252
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn^e					
51 (19,1) [14,6; 24,3]	19 (17,4) [10,8; 25,9]	1,7 [-6,9; 10,2]	1,10 [0,68; 1,77]	1,12 [0,63; 2,00]	0,706
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (SAS).</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis nach Therapiebeginn.</p> <p>c: Das exakte KI wurde mithilfe der Binomialverteilung ermittelt.</p> <p>d: Die p-Werte wurden anhand eines Chi-Quadrat-Tests berechnet.</p> <p>e: Unerwünschte Ereignisse, welche während des gesamten Studienzeitraums zwischen der ersten Infusion mit Blinatumomab und 30 Tage nach Ende der letzten Infusion auftraten, sind als UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) definiert. Unerwünschte Ereignisse, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.</p> <p>* Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten ohne ein Ereignis wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; n.e.: nicht erhoben; OR: Odds Ratio; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Sicherheits-Analyse-Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Amgen 2016b, 2017</p>					

Tabelle 4-37: Ergebnisse der expositionsadjustierten Inzidenzrate für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Expositionsadjustierte Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre [Patientenjahre]		p-Wert ^d
	Blinatumomab (N=267) n1 ^a (n2 ^b) / r ^c	SOC Chemotherapy (N=109) n1 (n2) / r	
Expositionsdauer in Patientenjahre	89	14,8	<0,0001
Alle UE nach Therapiebeginn	263 (4.108) / 4.615,7	108 (2.037) / 13.763,5	<0,0001
UE von mindestens Grad 3 CTCAE	231 (955) / 1.073,0	100 (670) / 4.527,0	<0,0001
SUE	165 (311) / 349,4	49 (95) / 641,9	<0,0001
Therapieabbruch aufgrund von UE	33 (40) / 44,9	9 (13) / 87,8	0,0483
Tod aufgrund von UE	51 (51) / 57,3	19 (19) / 128,4	0,0051

a: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis.
b: Anzahl der berichteten Ereignisse.
c: Expositionsadjustierte Ereignisrate pro 100 Patientenjahre (n2 * 100 / Gesamtexposition).
Die Expositionsdauer für jeden einzelnen Patienten ergibt sich aus dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder der Nachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand). Die Gesamtexposition ist die Summe der Expositionsdauer aller Patienten.
d: Die p-Werte wurden anhand des Poisson Regressionsmodells berechnet mit der Anzahl der unerwünschten Ereignisse als abhängige Variable und der logarithmierten Expositionsdauer als Offset-Variable.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten im SAS;
SAS: Sicherheits-Analyse-Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: Amgen 2016b, 2017; Stein et al. 2017

UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) traten bei Patienten, die eine Behandlung mit Blinatumomab bzw. eine Chemotherapie im Vergleichsarm erhalten hatten, zu 98,5 % bzw. 99,1 % (RR=0,99; 95 %-KI [0,97; 1,02]; p=1,000) auf. Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, hatten eine längere Expositionsdauer bezogen auf die Behandlung (89,0 Patientenjahre vs. 14,8 Patientenjahre, vgl. Tabelle 4-37). Die expositionsadjustierte Inzidenzrate bei einer Behandlung mit Blinatumomab betrug ein Drittel im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 4.615,7 vs. 13.763,5; p < 0,0001) (Tabelle 4-37). Therapiebedingte UE („treatment-related“) traten bei einer Behandlung mit Blinatumomab bei 80,1 % der Patienten und bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm bei 84,4 % der Patienten auf.

Bei 86,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, traten UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTCAE auf, und bei 91,7 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (RR=0,94; 95 %-KI [0,88; 1,02]; p=0,157). Die expositionsadjustierte Inzidenzrate betrug ein Viertel bei einer Therapie mit Blinatumomab im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 1.073,0 vs. 4.527,0; p < 0,0001) (Tabelle 4-37). Therapiebedingte UE von

mindestens Grad 3 CTCAE traten seltener bei einer Behandlung mit Blinatumomab auf, im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (53,6 % vs. 71,6 % der Patienten).

SUE nach Therapiebeginn lagen bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm bei 61,8 % bzw. 45,0 % (RR=1,37; 95 %-KI [1,09; 1,73]; p=0,003). Die entsprechende Inzidenzrate, bezogen auf die Expositionsdauer, war bei einer Therapie mit Blinatumomab ca. halb so groß wie bei einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 349,4 vs. 641,9; p < 0,0001) (Tabelle 4-37). Therapiebedingte SUE traten bei 27,7 % der Patienten mit Blinatumomab, im Vergleich zu 31,2 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm auf.

Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Therapiebeginn lagen unter Blinatumomab bei 12,4 % und bei 8,3 % mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (RR=1,50; 95 %-KI [0,74; 3,02]; p=0,252). Die therapiebedingten Therapieabbrüche waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar bei 7,1 % bzw. 7,3 %. Die expositionsadjustierte Inzidenzrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE war bei einer Therapie mit Blinatumomab halb so groß wie bei einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 44,9 vs. 87,8; p=0,0483) (Tabelle 4-37).

Die Rate der Todesfälle in Folge eines UE nach Therapiebeginn lag in beiden Behandlungsarmen auf gleichem Niveau (19,1 % vs. 17,4 (RR=1,10; 95 %-KI [0,68; 1,77]; p=0,706). Therapiebedingte Todesfälle traten bei 3,0 %, der mit Blinatumomab behandelten Patienten auf, unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm bei 7,3 % der Patienten. Die expositionsadjustierte Inzidenzrate der Todesfälle in Folge eines UE war bei einer Behandlung mit Blinatumomab halb so groß wie bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 57,3 vs. 128,4; p=0,0051) (Tabelle 4-37).

Die häufigsten UE nach Therapiebeginn waren bei einer Behandlung mit Blinatumomab Fieber (59,6 %), Kopfschmerzen (28,8 %) und Anämie (25,8 %). Bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm waren die häufigsten UE nach Therapiebeginn Fieber (45,0 %), Anämie (42,2 %) und Übelkeit (42,2 %) (Amgen 2016b).

Die Rate der UE unter Blinatumomab in der Studie 00103311 (TOWER) ist konsistent mit den erhobenen sicherheitsrelevanten Endpunkten in der Zulassungsstudie MT103-211, bei der es ebenfalls in 99,5 % zu UE nach Therapiebeginn kam. In der Studie 00103311 (TOWER) kam es zudem insgesamt zu weniger Studienabbrüchen nach UE bei einer Behandlung mit Blinatumomab (12,4 % vs. 18,0 %).

Nachfolgend werden UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn aufgrund der Relevanz für das Wirkprinzip und entsprechend der Fachinformation betrachtet und deskriptiv dargestellt (Amgen 2016a). Aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung bei Erwachsenen mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL und der damit einhergehenden geringen Patientenzahl bei einigen UE ist eine Differenzierung zwischen den Behandlungsarmen nicht eindeutig abbildbar.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn	Blinatumomab (N=267)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=109)
	n (%)	n (%)
Neurologische Ereignisse	163 (61,0)	54 (49,5)
CRS	43 (16,1)	0 (0,0)
Infusionsreaktion	91 (34,1)	9 (8,3)
Infektionen	171 (64,0)	79 (72,5)
Erhöhte Leberwerte	34 (21,7)	16 (24,8)
Tumorlyse-Syndrom	10 (3,7)	1 (0,9)
Neutropenie	111 (41,6)	70 (64,2)
Pankreatitis	1 (0,4)	1 (0,9)
Medikationsfehler	12 (4,5)	0 (0,0)

Unerwünschte Ereignisse, die während des gesamten Studienzeitraums zwischen der ersten Infusion mit Blinatumomab und 30 Tage nach Ende der letzten Infusion auftraten, sind als UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) definiert. Unerwünschte Ereignisse, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.

CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; SAS: Sicherheits-Analyse-Set; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: Amgen 2016b

Neurologische Ereignisse traten mit einer Rate von 61,0 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Rate von 49,5 % bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm auf. Neurologische UE von mindestens Grad 3 CTCAE traten in vergleichbarer Häufigkeit auf (9,4 % vs. 8,3 %), ein Therapieabbruch aufgrund von neurologischen Ereignissen (3,7 % vs. 0,9 %) erfolgte bei einer Behandlung mit Blinatumomab geringfügig häufiger (Amgen 2016b).

Die Rate der neurologischen Ereignisse in der Studie 00103311 (TOWER) zeigte eine vergleichbare Tendenz wie die erhobenen sicherheitsrelevanten Endpunkte in der Zulassungsstudie MT103-211 (61,0 % vs. 52,9 %). Die Studie 00103311 (TOWER) verzeichnete deutlich weniger schwerwiegende neurologische Ereignisse bei einer Behandlung mit Blinatumomab (6,7 % vs. 16,9 %).

Das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) wurde mit einer Rate von 16,1 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab erfasst. Die Rate des CRS von mindestens Grad 3 CTCAE lag bei 4,9 %. Therapieabbrüche aufgrund eines CRS waren sehr selten (1,1 %) (Amgen 2016b).

Die Rate des CRS in der Studie 00103311 (TOWER) war auf einem vergleichbaren Niveau mit der Zulassungsstudie MT103-211 (64,0 % vs. 64,6 %).

Das Auftreten eines CRS beruht auf der Wirkungsweise von Blinatumomab als BiTE[®]-Antikörperkonstrukt. Das CRS geht mit der Wirksamkeit dieser Therapie einher, da eine Freisetzung von Zytokinen zur Bekämpfung der entarteten Blasten notwendig und gewollt ist (Lee et al. 2014; Maude et al. 2014). Um einer schwerwiegenden oder massiveren Zytokinfreisetzung entgegenzuwirken, wird entsprechend der Fachinformation von Blinatumomab (Amgen 2016a) im Vorfeld der Behandlung den Patienten Dexamethason (oral oder i.v.) verabreicht (Bonifant et al. 2016). Da das CRS nach Beginn der ersten Infusion von Blinatumomab sehr schnell auftritt (Lee et al. 2014; Maude et al. 2014), werden die Patienten anfänglich in einem stationären Umfeld überwacht (Amgen 2016a). Eine verminderte Wirkung von Blinatumomab ist durch das Auftreten des CRS nicht gegeben. Das Auftreten des CRS im Rahmen einer Behandlung mit Blinatumomab ist in gemäßigter Form zu erwarten und durch den behandelnden Arzt gut zu beherrschen.

Infusionsreaktionen sind von einem CRS kaum abzugrenzen, da sie in einer vergleichbaren Form auftreten (Amgen 2016a). Die Rate der Infusionsreaktionen lag bei 34,1 % unter Blinatumomab bzw. 8,3 % unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Infusionsreaktionen größer oder gleich Grad 3 CTCAE unter einer Behandlung mit Blinatumomab lagen bei 3,4 %, während die Infusionsreaktionen bei einer Chemotherapie im Vergleichsarm etwas seltener (0,9 %) auftraten. In keinem Fall führten die Infusionsreaktionen zu einem Abbruch der Therapie (0,0 % vs. 0,0 %) (Amgen 2016b).

Die Rate der Infusionsreaktionen nach Therapiebeginn wie die Therapieabbrüche aufgrund von Infusionsreaktionen waren in der Studie 00103311 (TOWER) unter Blinatumomab konsistent mit den erhobenen sicherheitsrelevanten Endpunkten in der Zulassungsstudie MT103-211 (34,1 % vs. 28,6 % bzw. 0,0 % vs. 0,0 %).

Infektionen traten bei einer Behandlung mit Blinatumomab seltener gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm auf (64,0 % vs. 72,5 %). Auch die klinisch besonders relevante Rate von Infektionen nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTCAE war bei einer Behandlung mit Blinatumomab deutlich niedriger (34,1 % vs. 52,3 %). Todesfälle aufgrund von Infektionen traten in beiden Behandlungsarmen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (11,2 % vs. 11,9 %) (Amgen 2016b).

Die Rate der Infektionen unter Blinatumomab war in der Studie 00103311 (TOWER) konsistent zu der Zulassungsstudie MT103-211 (64,0 % vs. 64,6 %).

Erhöhte Leberwerte wurden mit einer Rate von 21,7 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Rate von 24,8 % bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm erfasst. Erhöhte Leberwerte von mindestens Grad 3 CTCAE (12,7 % vs. 14,7 %) waren in einem vergleichbaren Verhältnis, ebenso wie ein Therapieabbruch aufgrund erhöhter Leberwerte (0,4 % vs. 0,0 %) (Amgen 2016b).

Die Rate des Tumorlyse-Syndroms lag bei 3,7 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Rate von 0,9 % bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Ein Tumorlyse-Syndrom von mindestens Grad 3 CTCAE (3,0 % vs. 0,9 %)

ebenso wie ein Therapieabbruch aufgrund eines Tumorlyse-Syndroms (0,4 % vs. 0,0 %) kamen in vergleichbarer Häufigkeit vor (Amgen 2016b).

Die Rate des Tumorlyse-Syndroms nach Therapiebeginn sowie die Therapieabbrüche in der Studie 00103311 (TOWER) unter Blinatumomab waren konsistent mit den erhobenen sicherheitsrelevanten Endpunkten in der Zulassungsstudie MT103-211 (3,7 % vs. 4,2 % bzw. 0,4 % vs. 0,0 %).

Bei einer Behandlung mit Blinatumomab wurden im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm seltener Neutropenien (41,6 % vs. 64,2 %) und Neutropenien von mindestens Grad 3 CTCAE (37,8 % vs. 57,8 %) erfasst. Therapieabbrüche aufgrund einer Neutropenie traten in vergleichbarer Häufigkeit auf (0,4 % vs. 1,8 %) (Amgen 2016b).

Eine akute Pankreatitis trat mit einer Rate von 0,4 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab bzw. 0,9 % bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm sehr selten auf, ebenso wie eine akute Pankreatitis von mindestens Grad 3 CTCAE (0,4 % vs. 0,9 %). In beiden Studienarmen kam es zu keinen Todesfällen in Folge einer akuten Pankreatitis (0,0 % vs. 0,0 %) (Amgen 2016b).

Zusätzlich wurden Medikationsfehler bei der Behandlung erfasst (4,5 % vs. 0,0 %). Die Rate von Medikationsfehlern von mindestens Grad 3 CTCAE lag bei 1,5 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab und bei 0,0 % bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Therapieabbrüche aufgrund eines Medikationsfehlers kamen in beiden Studienarmen nicht vor (0,0 % vs. 0,0 %) (Amgen 2016b).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph⁻), rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend, da in der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV des G-BA zum Wirkstoff Blinatumomab die Geschäftsstelle bestätigt, dass „für Orphan Drugs eine Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig ist und verweist auf die abweichenden Regelungen zu den Dossierunterlagen für Orphan Drugs gemäß Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards (Abschnitt 1.3 Orphan Drugs))“ (G-BA 2015d).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die erneute Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm bei Erwachsenen mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL, basierend auf den Daten einer randomisierten, offenen Phase III Studie. Die Bewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Da Blinatumomab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen ist, müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). Aufgrund des Orphan Drug Status gilt der Zusatznutzen von Blinatumomab bereits durch die Zulassung **als belegt**.

Die Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL betrifft im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen auch häufig junge Patienten. So betrug das mediane Alter der Patienten in der Zulassungsstudie 39 Jahre und in der Studie 00103311 (TOWER) 37 Jahre (vgl. Tabelle 4-7). Die Patienten in der Studie 00103311 (TOWER) waren intensiv vorbehandelt (Patientencharakteristika zu Studienbeginn):

- 41,7 % waren refraktär zur Ersttherapie oder Salvage-Therapie
- 33,1 % der Patienten hatten bereits eine vorangegangene Salvage-Therapie, 15,1 % zwei und 7,7 % mehr als zwei vorangegangene Salvage-Therapien erhalten
- 27,9 % der Patienten hatten ein erstes Rezidiv nach einer ersten Remission von weniger als zwölf Monaten, während 11,9 % der Patienten ein zweites oder höheres Rezidiv hatten
- 18,0 % der Patienten hatten bereits eine alloHSZT erhalten

ALL-Patienten leiden aufgrund der explosionsartigen Vermehrung der Blasten im und außerhalb des Knochenmarks an massiven Krankheitssymptomen, die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergehen. Klinisch sind Patienten unter anderem von Anämie, Fatigue, Infektionen, Blutungen und Schmerzen betroffen (DGHO 2017; Herold 2016; Larson und Anastasi 2008).

Die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte der Studie 00103310 (TOWER) sowie der Zulassungsstudie MT103-211 und des retrospektiven Vergleichsstudie (2012310) werden in Tabelle 4-39 zusammenfassend dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-39: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 00103310 (TOWER), MT103-211 und 20120310

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)		Behandlungseffekt Blinatumomab ^a Zulassungsstudie MT103-211	Behandlungseffekt Salvage-Therapie ^a Studie 20120310
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)	7,7 Monate [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate [2,9; 5,3]	HR: 0,71 [0,55; 0,93] 0,012	6,1 Monate [4,2; 7,5]	3,3 Monate [2,8; 3,6]
EFS	0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c vs. 0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c	HR: 0,55 [0,43; 0,71] ≤ 0,001	0,0 Monate [0,0; 2,5]	—
Morbidität				
Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen	43,9 % [37,9 %; 50,0 %] vs. 24,6 % [17,6 %; 32,8 %]	RR: 1,78 [1,29; 2,47] < 0,001	42,9 % [35,7 %; 50,2 %]	24,0 % ^b [20,0 %; 27,0 %]
Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen	33,6 % [28,0 %; 39,5 %] vs. 15,7 % [10,0 %; 23,0 %]	RR: 2,14 [1,40; 3,28] < 0,001	33,3 % [26,7 %; 40,5 %]	—
MRD-Remissionsrate	29,9 % [24,5 %; 35,7 %] vs. 14,2 % [8,8 %; 21,3 %]	RR: 2,11 [1,34; 3,32] < 0,001	34,4 % [27,6 %; 41,6 %]	—
Komplette MRD- Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen	23,6 % [18,7 %; 29,1 %] vs. 9,0 % [4,7 %; 15,1 %]	RR: 2,64 [1,48; 4,71] < 0,001	28,0 % [21,8 %; 35,0 %]	—
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ C30 Fragebogen				
Fatigue	1,0 Monate [0,5; 1,5] vs. 0,3 Monate [0,3; 0,5]	HR: 0,53 [0,40; 0,71] < 0,001	—	—
Übelkeit und Erbrechen	4,2 Monate [3,1; 6,5] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,9]	HR: 0,36 [0,25; 0,51] < 0,001	—	—

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)		Behandlungseffekt Blinatumomab ^a Zulassungsstudie MT103-211	Behandlungseffekt Salvage-Therapie ^a Studie 20120310
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]
Schmerz	1,5 Monate [1,1; 2,0] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,54 [0,40; 0,73]	< 0,001	—
Atemnot	n.b. [n.b.; n.b.] vs. 2,3 Monate [1,2; n.b.]	HR: 0,59 [0,39; 0,87]	0,006	—
Insomnie	2,0 Monate [1,1; 6,2] vs. 1,0 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,79 [0,55; 1,11]	0,150	—
Appetitlosigkeit	3,1 Monate [2,3; 4,4] vs. 0,5 Monate [0,4; 1,0]	HR: 0,40 [0,28; 0,56]	< 0,001	—
Obstipation	n.b. [5,0; n.b.] vs. 1,7 Monate [1,0; n.b.]	HR: 0,48 [0,33; 0,71]	0,001	—
Diarrhö	6,0 Monate [3,4; n.b.] vs. 0,8 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,34 [0,23; 0,49]	< 0,001	—
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS Fragebogen				
Summe der Einzelwertungen	3,2 Monate [1,5; 5,1] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,54 [0,38; 0,76]	< 0,001	—
Fatigue (Müdigkeit)	3,2 Monate [1,4; 11,5] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,1]	HR: 0,54 [0,39; 0,77]	< 0,001	—
Fatigue (Schwäche)	2,5 Monate [1,0; 11,5] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,49 [0,35; 0,68]	< 0,001	—
Blutungen	n.b. [8,1; n.b.] vs. n.b. [2,4; n.b.]	HR: 0,78 [0,49; 1,24]	0,26	—
Hämatome	n.b. [8,1; n.b.] vs. 2,3 Monate [0,9; n.b.]	HR: 0,50 [0,33; 0,76]	< 0,001	—

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)		Behandlungseffekt Blinatumomab ^a Zulassungsstudie MT103-211	Behandlungseffekt Salvage-Therapie ^a Studie 20120310
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]
Gelenk- oder Knochenschmerzen	2,4 Monate [1,4; 3,9] vs. 1,4 Monate [1,0; n.b.]	HR: 0,87 [0,60; 1,27]	0,41	—
Fieber	0,5 Monate [0,3; 0,5] vs. 0,5 Monate [0,5; 0,9]	HR: 1,09 [0,80; 1,49]	0,96	—
Infektanfälligkeit	1,5 Monate [1,0; 3,0] vs. 0,6 Monate [0,5; 1,1]	HR: 0,65 [0,47; 0,90]	0,006	—
Appetitlosigkeit	1,4 Monate [1,0; 2,0] vs. 0,5 Monate [0,4; 1,4]	HR: 0,68 [0,49; 0,95]	0,019	—
Nachtschweiß	1,9 Monate [1,0; 6,5] vs. 1,4 Monate [0,9; n.b.]	HR: 0,97 [0,68; 1,40]	0,77	—
Geschwollene Lymphknoten	n.b. [n.b.; n.b.] vs. n.b. [n.b.; n.b.]	HR: 0,72 [0,40; 1,29]	0,26	—
Juckreiz	4,9 Monate [2,5; 6,0] vs. 2,3 Monate [0,9; n.b.]	HR: 0,62 [0,42; 0,92]	0,017	—
Atemnot	n.b. [5,0; n.b.] vs. 1,9 Monate [1,0; 2,6]	HR: 0,57 [0,38; 0,85]	0,004	—
Lebensqualität				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ C30 Fragebogen				
Allgemeiner Gesundheitszustand	8,1 Monate [2,8; n.b.] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,60 [0,42; 0,85]	0,003	—
Körperliche Funktionalität	1,5 Monate [1,0; 3,1] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,69 [0,50; 0,95]	0,015	—

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)		Behandlungseffekt Blinatumomab ^a Zulassungsstudie MT103-211	Behandlungseffekt Salvage-Therapie ^a Studie 20120310
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]
Rollenfunktion	1,0 Monate [0,6; 1,8] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,0]	HR: 0,60 [0,44; 0,81]	<0,001	—
Emotionale Funktionalität	11,5 Monate [6,7; n.b.] vs. 2,8 Monate [1,5; n.b.]	HR: 0,61 [0,40; 0,93]	0,020	—
Kognitive Funktionalität	2,0 Monate [1,4; 3,2] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,4]	HR: 0,67 [0,48; 0,92]	0,006	—
Soziale Funktion	1,1 Monate [1,0; 2,0] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,83 [0,60; 1,14]	0,210	—
Finanzielle Schwierigkeiten	17,7 Monate [4,4; n.b.] vs. 2,5 Monate [1,8; n.b.]	HR: 0,79 [0,51; 1,21]	0,240	—
Sicherheit				
UE nach Therapiebeginn	98,5 % [96,2 %; 99,6 %] vs. 99,1 % [95,0 %; 100,0 %]	RR: 0,99 [0,97; 1,02]	1,000	99,5 %
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn	86,5 % [81,8 %; 90,4 %] vs. 91,7 % [84,9 %; 96,2 %]	RR: 0,94 [0,88; 1,02]	0,157	67,2 %
SUE nach Therapiebeginn	61,8 % [55,7 %; 67,7 %] vs. 45,0 % [35,4 %; 54,8 %]	RR: 1,37 [1,09; 1,73]	0,003	82,0 %
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn	12,4 % [8,7 %; 16,9 %] vs. 8,3 % [3,8 %; 15,1 %]	RR: 1,50 [0,74; 3,02]	0,252	18,0 %
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn	19,1 % [14,6 %; 24,3 %] vs. 17,4 % [10,8 %; 25,9 %]	RR: 1,10 [0,68; 1,77]	0,706	16,4 %

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)		Behandlungseffekt Blinatumomab ^a Zulassungsstudie MT103-211	Behandlungseffekt Salvage-Therapie ^a Studie 20120310
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]
<p>a: Historischer Vergleich zur Darstellung des Behandlungseffekts von Blinatumomab (Zulassungsstudie MT103-211; N=189) vs. Salvage-Therapie (retrospektive Kohortenstudie 20120310, nach Datenverfügbarkeit). Die Ergebnisse aus der Studie 20120310 wurden nach den Anteilen in den sechs Strata durch die Kombination von Alter und vorangegangenen Therapielinien in Zulassungsstudie MT103-211 gewichtet und kombiniert.</p> <p>b: CRsg bei Salvage-Therapie</p> <p>c: Als Effektschätzer wird HR für OS, EFS, Morbidität (Symptome) und Lebensqualität und RR für die restlichen Endpunkte dargestellt.</p> <p>d: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet.</p> <p>CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>				

Nachfolgend werden die Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1.3.1 zusammenfassend beschrieben.

Gesamtüberleben (OS)

Insgesamt waren 60,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, und 64,9 % der Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, verstorben (Tod jeglicher Ursache). Das mediane OS lag im Blinatumomab-Arm bei 7,7 Monaten (95 %-KI [5,6; 9,6]), welches statistisch signifikant länger gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm war (4,0 Monate; 95 %-KI [2,9; 5,3]) ($p=0,012$, vgl. Tabelle 4-12, Abbildung 4-2). Zudem zeigte Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 % (HR=0,71; 95 %-KI [0,55; 0,93], vgl. Tabelle 4-12, Abbildung 4-2).

Damit wird die Überlegenheit von Blinatumomab im Vergleich zu den Salvage-Chemotherapien hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens bestätigt, und die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 werden untermauert (Blinatumomab vs. Salvage-Chemotherapie: 6,1 Monate; 95 %-KI [4,2; 7,5] vs. 3,3 Monate; 95 %-KI [2,8; 3,6]).

Der unterstützende Endpunkt EFS wurde herangezogen, um die Robustheit der Analyse zu überprüfen. Blinatumomab zeigte beim EFS gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für ein Ereignis um 45 % (HR=0,55; 95 %-KI [0,43; 0,71], vgl. Tabelle 4-12, Abbildung 4-3). Insbesondere der Anteil der Patienten, die zum Ende der Beobachtungszeit noch am Leben waren und in dieser Zeit nach Erreichen einer kompletten Remission kein weiteres Rezidiv erlitten, war unter Therapie mit Blinatumomab mit 22,9 % mehr als doppelt so hoch wie unter Chemotherapie im Vergleichsarm (11,2 %). Die Rate des EFS nach sechs Monaten betrug unter Blinatumomab 30,7 % (95 %-KI [25,0 %; 36,5 %]) gegenüber 12,5 % (95 %-KI [7,2 %; 19,2 %]) unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Somit sind die Ergebnisse des unterstützenden Endpunkts EFS konsistent zu dem Ergebnis des OS.

Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine CR, CRh oder CRi (43,9 %), als Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (24,6 %) (RR=1,8; 95 %-KI [1,3; 2,5]; $p < 0,001$). Dieser Vorteil von Blinatumomab wurde vor allem durch das Erreichen einer kompletten Remission mit einer vollständigen Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen bestätigt (RR=2,1; 95 %-KI [1,4; 3,3]; $p < 0,001$). Die Raten der CRh und CRi ergaben numerische, aber statistisch nicht signifikante Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Aufgrund der zum Teil sehr geringen Patientenzahlen und der somit eingeschränkten Aussagekraft wurde auf eine separate Darstellung der Effektmaße für CRh und CRi verzichtet. Der Vorteil von Blinatumomab spiegelt sich auch in der Dauer der CR / CRh / CRi wieder. Die Dauer der Remission von Patienten, die mit Blinatumomab

behandelt wurden und dabei ein Ansprechen erzielten, betrug im Median 7,3 Monate, während Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, nur 4,6 Monate rezidivfrei blieben. Somit zeigt Blinatumomab nicht nur einen Vorteil, um das Therapieziel (CR / CRh / CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen zu erreichen, sondern auch die Nachhaltigkeit des Ansprechens (Dauer der CR / CRh / CRi).

Diese Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) sind konsistent mit dem Vergleich zwischen der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 (Blinatumomab vs. Salvage-Chemotherapie: 42,9 %; 95 %-KI [35,7; 50,2]) vs. 24,0 %; 95 %-KI [20,0 %; 27,0 %]) und festigen damit die Überlegenheit von einer Behandlung mit Blinatumomab, innerhalb von zwei Behandlungszyklen, gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm.

MRD-Remission

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, mehr als doppelt so häufig eine MRD-Remission (29,9 %) wie Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (14,2 %) (RR=2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Blinatumomab wurde durch das Erreichen einer kompletten MRD-Remission und somit eine Remission unterhalb der Nachweisgrenze der gewählten Analyseverfahren, bestätigt (RR=2,64; 95 %-KI [1,48; 4,71]; $p < 0,001$). Die Bestimmung der MRD bietet eine präzise und exakte Analyseverfahren und wird im klinischen Alltag unterstützend und für eine tiefere Evaluierung zusätzlich zur hämatologischen Bestimmung der CR angewendet. Die Ergebnisse zeigen zudem, dass bereits eine CR / CRh / CRi eine gute Prognosemöglichkeit für eine MRD-Negativität bei einer Behandlung mit Blinatumomab bietet. Innerhalb der Gruppe der Responder (mit CR / CRh / CRi) erreichten 76,3 % bzw. 48,5 % der Patienten eine MRD-Negativität (Amgen 2016b; Kantarjian et al. 2017).

Diese Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) sind konsistent zu den Ergebnissen aus der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 (MRD-Remissionsrate: 34,4 %; 95 %-KI [27,6 %; 41,6 %]; komplette MRD-Remissionsrate: 28,0 %; 95 %-KI [21,8 %; 35,0 %]) und bestätigen die Tatsache, dass ein wesentlicher Anteil der Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL-Patienten von einem tiefen Ansprechen der Therapie unter Blinatumomab profitiert.

Morbidität (Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 und ALLSS Fragebogen)

EORTC QLQ-C30

Als Hauptanalyse wurde die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen untersucht. Eine Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten zu verschiedenen Symptomen war bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden,

durchweg verzögert im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. Der Anteil der Patienten, die unter dem Symptom Fatigue eine Verschlechterung erlitten hatten, war mit 57,4 % der Patienten bei einer Therapie mit Blinatumomab 16 Prozentpunkte niedriger als bei Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (73,4 %). In Bezug auf die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Fatigue, zeigte Blinatumomab einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm (HR=0,53; 95 %-KI [0,40; 0,71]; $p < 0,001$). Auch weitere relevante Symptome wie Übelkeit und Erbrechen (HR=0,36; 95 %-KI [0,25; 0,51]; $p < 0,001$), Schmerz (HR=0,54; 95 %-KI [0,40; 0,73]; $p < 0,001$), Atemnot (HR=0,59; 95 %-KI [0,39; 0,87]; $p = 0,006$), Appetitlosigkeit (HR=0,40; 95 %-KI [0,28; 0,56]; $p < 0,001$) und Diarrhö (HR=0,34; 95 %-KI [0,23; 0,49]; $p < 0,001$) hatten ein signifikant geringeres Risiko für das Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte bei einer Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Lediglich bei der Insomnie war eine signifikante Reduktion des Risikos nicht gegeben, jedoch zeigte sich auch hier ein geringeres Risiko bis zu einer Verschlechterung bei einer Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Blinatumomab wies somit für alle Symptome, mit Ausnahme des Symptoms Insomnie, im EORTC QLQ-C30 Fragebogen einen Vorteil im Sinne einer statistisch signifikanten Risikoreduktion mit HRs unterhalb der Eins, hinsichtlich der klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome ab Baseline auf.

Dieser Vorteil von Blinatumomab wurde anhand der unterstützenden Analyse bezüglich einer Veränderung ab Baseline für die Symptomskalen bestätigt. Dabei berichteten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, in allen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 geringer ausgeprägte Symptome als Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. Die mittleren Ausgangswerte vor Therapiebeginn bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, waren mit Ausnahme der intestinalen Symptome Obstipation und Diarrhö vergleichbar mit jenen bei Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. Bereits an Tag 8 von Zyklus 1 trat bei fast allen Symptomskalen im Blinatumomab-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung im Gegensatz zur Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm ein. Für die Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust waren die statistisch signifikanten Unterschiede zu Gunsten von Blinatumomab zu allen Zeitpunkten im Zyklus 1 auch klinisch relevant. Lediglich bei den Symptomen Insomnie und Obstipation wies Blinatumomab zu diesem Zeitpunkt eine numerische aber nicht statistisch signifikante Verbesserung auf. Eine konsistente Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm zeigte sich bei allen Symptomskalen an Tag 29 von Zyklus 1. Insgesamt sind die Ergebnisse der unterstützenden Analyse bezüglich einer Veränderung ab Baseline für die Symptomskalen aus EORTC QLQ-C30 konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse.

ALLSS

Der ALLSS Fragebogen wurde spezifisch für die Erfassung der Symptome bei einer Erkrankung des Patienten mit ALL entwickelt. Die Summe der Einzelwertungen aus dem

ALLSS Fragebogen und die Dauer bis zum Eintreten einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung ergab einen signifikanten Vorteil für Blinatumomab (3,2 Monate) gegenüber eine Chemotherapie im Vergleichsarm (0,9 Monate; HR=0,54; 95 %-KI [0,38; 0,76]; $p < 0,001$). Die einzelnen Symptome Fatigue in Bezug auf Müdigkeit (HR=0,54; 95 %-KI [0,39; 0,77]; $p < 0,001$) und Fatigue in Bezug auf Schwäche (HR=0,49; 95 %-KI [0,35; 0,68]; $p < 0,001$), Hämatome (HR=0,50; 95 %-KI [0,33; 0,76]; $p < 0,001$), Infektanfälligkeit (HR=0,65; 95 %-KI [0,47; 0,90]; $p=0,006$), Appetitlosigkeit (HR=0,68; 95 %-KI [0,49; 0,95]; $p=0,019$), Juckreiz (HR=0,62; 95 %-KI [0,42; 0,92]; $p=0,017$) sowie Atemnot (HR=0,57; 95 %-KI [0,38; 0,85]; $p=0,004$) zeigten einen signifikanten Vorteil für Blinatumomab, während sich diese Symptome bei Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, signifikant früher klinisch relevant verschlechterten. Die Symptome Blutungen, Gelenk- oder Knochenschmerzen, Fieber, Nachtschweiß und geschwollene Lymphknoten zeigten einen numerischen Vorteil. Insgesamt sind die Ergebnisse, erhoben mithilfe des EORTC QLQ-C30 sowie des ALLSS Fragebogens konsistent und verdeutlichen den Vorteil von einer Behandlung mit Blinatumomab.

Lebensqualität

Analog zur Morbidität wurde als Hauptanalyse die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen untersucht. Eine Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten war bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, auf sämtlichen Funktionsskalen verzögert im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. Dabei zeigte Blinatumomab ein statistisch signifikantes geringeres Risiko für das Eintreten einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands um zehn Punkte als eine Chemotherapie im Vergleichsarm (HR=0,60; 95 %-KI [0,42; 0,85]; $p=0,003$). Ebenfalls zeigten weitere Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie die körperliche (HR=0,69; 95 %-KI [0,50; 0,95]; $p=0,015$) und die Rollenfunktion (HR=0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]; $p<0,001$), die kognitive (HR=0,67; 95 %-KI [0,48; 0,92]; $p=0,020$) sowie die emotionale Funktion (HR=0,61; 95 %-KI [0,40; 0,93]; $p=0,006$) einen signifikanten Vorteil. Bei der sozialen Funktion (HR=0,83; 95 %-KI [0,60; 1,14]) und den finanziellen Schwierigkeiten (HR=0,79; 95 %-KI [0,51; 1,21]) war die Signifikanz der Ergebnisse nicht gegeben; dennoch zeigten bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm beide Aspekte ein geringeres Risiko für das Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte. Blinatumomab wies somit für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Mehrzahl der Funktionsskalen einen Vorteil im Sinne einer statistisch signifikanten Risikoreduktion mit HRs unterhalb der Eins, hinsichtlich der klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität ab Baseline auf.

Dieser Vorteil von Blinatumomab wurde anhand der unterstützenden Analyse bezüglich einer Veränderung ab Baseline für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen bestätigt. Dabei berichteten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, bezogen auf ihren allgemeinen Gesundheitszustand und auf alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens mit Ausnahme der finanziellen

Schwierigkeiten eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. Die mittleren Ausgangswerte vor Therapiebeginn waren mit Ausnahme der Rollenfunktion vergleichbar zwischen beiden Therapiearmen. Bereits am Tag 8 von Zyklus 1 verbesserten sich fast alle Funktionsskalen sowie auch der allgemeine Gesundheitszustand im Blinatumomab-Arm statistisch signifikant im Gegensatz zur Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Für die Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion waren die statistisch signifikanten Unterschiede zu Gunsten von Blinatumomab auch klinisch relevant am Tag 29 von Zyklus 1. Finanzielle Schwierigkeiten verbesserten sich bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, numerisch, aber nicht statistisch signifikant am Tag 15. Eine konsistente Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm zeigte sich bei allen Skalen zur Lebensqualität am Tag 29 von Zyklus 1, mit Ausnahme der finanziellen Schwierigkeiten. Insgesamt sind die Ergebnisse der Analyse bezüglich Veränderung ab Baseline für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse.

Sicherheitsrelevante Endpunkte

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm erhalten hatten, traten zu 98,5 % bzw. 99,1 % UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf. Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, hatten eine längere Expositionsdauer bezogen auf die Behandlung (89,0 Patientenjahre vs. 14,8 Patientenjahre). Die expositionsadjustierte Inzidenzrate aller unerwünschten Ereignisse betrug bei einer Behandlung mit Blinatumomab ein Drittel im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 4.615,7 vs. 13.763,5; $p < 0,0001$). Therapiebedingte UE („treatment-related“) traten bei einer Behandlung mit Blinatumomab bei 80,1 % der Patienten und bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm bei 84,4 % der Patienten auf. Bei 86,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, traten UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTCAE auf, und bei 91,7 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (RR=0,94; 95 %-KI [0,88; 1,02]; $p=0,157$). Die expositionsadjustierte Inzidenzrate betrug ein Viertel bei einer Therapie mit Blinatumomab im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 1.073,0 vs. 4.527,0; $p < 0,0001$). Therapiebedingte UE von mindestens Grad 3 CTCAE traten seltener bei einer Behandlung mit Blinatumomab auf, im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (53,6 % vs. 71,6 % der Patienten). SUE nach Therapiebeginn lagen bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm bei 61,8 % bzw. 45,0 % (RR=1,37; 95 %-KI [1,09; 1,73]; $p=0,003$). Die entsprechende Inzidenzrate, bezogen auf die Expositionsdauer, war bei einer Therapie mit Blinatumomab ca. halb so groß wie bei einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 349,4 vs. 641,9; $p < 0,0001$). Therapiebedingte SUE traten bei 27,7 % der Patienten mit Blinatumomab, im Vergleich zu 31,2 % der Patienten mit einer Chemotherapie im

Vergleichsarm auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Therapiebeginn lagen unter Blinatumomab bei 12,4 % und bei 8,3 % mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (RR=1,50; 95 %-KI [0,74; 3,02]; p=0,252). Die expositionsadjustierte Inzidenzrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE war bei einer Therapie mit Blinatumomab halb so groß wie bei einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 44,9 vs. 87,8; p=0,0483). Die therapiebedingten Therapieabbrüche waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar bei 7,1 % bzw. 7,3 %. Die Rate der Todesfälle in Folge eines UE nach Therapiebeginn lag in beiden Behandlungsarmen auf gleichem Niveau (19,1 % vs. 17,4 (RR=1,10; 95 %-KI [0,68; 1,77]; p=0,706). Die entsprechende expositionsadjustierte Inzidenzrate war bei einer Behandlung mit Blinatumomab halb so groß wie bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 57,3 vs. 128,4; p=0,0051). Therapiebedingte Todesfälle traten bei 3,0 % der mit Blinatumomab behandelten Patienten auf, unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm bei 7,3 % der Patienten.

Die häufigsten UE nach Therapiebeginn waren bei einer Behandlung mit Blinatumomab Fieber (59,6 %), Kopfschmerzen (28,8 %) und Anämie (25,8 %). Bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm waren die häufigsten UE nach Therapiebeginn Fieber (45,0 %), Anämie (42,2 %), sowie Übelkeit (42,2 %).

Die Rate der UE in der Studie 00103311 (TOWER) ist konsistent mit den erhobenen sicherheitsrelevanten Endpunkten in der Zulassungsstudie MT103-211, bei der es ebenfalls in 99,5 % zu UE nach Therapiebeginn kam. In der Studie 00103311 (TOWER) kam es zudem insgesamt zu weniger Studienabbrüchen nach UE bei einer Behandlung mit Blinatumomab (12,4 % vs. 18,0 %).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten

Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V nicht vorgelegt werden. Der medizinische Zusatznutzen gilt nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V bereits durch die Zulassung **als belegt**.

Gemäß G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens bei Orphan Drugs auf Grundlage der Zulassungsstudien bewertet (G-BA 2013b, 2013d, 2015c, 2016a, 2016b). Entsprechend der Forderungen der EMA, zusätzliche Nachweise für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuliefern (EMA 2015a; G-BA 2016b), basiert die erneute Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL in diesem Dossier auf den Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie 00103311 (TOWER) unter Berücksichtigung patientenrelevanter

Endpunkte in Bezug auf den gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Daten aus der einarmigen, offenen Phase II Studie MT103-211 (Zulassungsstudie), sowie die Daten einer retrospektiven Kohortenstudie (20120310), die bei der ersten Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind dargestellt, um die Stringenz der Ergebnisse unterstützend darzustellen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph⁺ r/r B-Vorläufer ALL erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1.3.1 in Verbindung mit der therapeutischen Bedeutung in der Zielpopulation.

Zusammenschau der Ergebnisse (Abschnitt 4.3.1.3.1) und therapeutische Bedeutung

Die Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL ist eine lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, verbunden mit schnellem Krankheitsfortschreiten, schlechten Heilungsaussichten und kurzen Überlebenszeiten (vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2) (ACS 2013; Bassan und Hoelzer 2011; Faderl et al. 2010; Gökbuget et al. 2012b; Kantarjian et al. 2010). Derzeit gibt es kein einheitliches Therapieregime für rezidierte oder refraktäre ALL-Patienten (DGHO 2017). Alle vor Markteinführung von Blinatumomab verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten lassen nur geringe CR-Raten und ein in der Regel sehr kurzes Überleben erzielen (Forman und Rowe 2013).

Blinatumomab hat in den USA und der EU den Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease Designation) für die Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL erhalten (Amgen 2014b; EU Kommission 2009; FDA 2014). Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation wurde Blinatumomab in den USA der Status der „Breakthrough Therapy“ zuerkannt und es durchlief ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (Amgen 2014a, 2014b; Sanford 2015).

Blinatumomab ist ein wichtiger Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL, die bisher schwer zu behandeln waren, und nur eine geringe Chance auf eine komplette hämatologische Remission und damit eine potenzielle Heilung hatten (Kantarjian et al. 2017). Mit Blinatumomab können Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL mit einer teilweise ambulant durchführbaren Therapie eine längere Überlebenszeit und deutlich häufiger als bisher eine komplette Remission (CR) erreichen. Die Symptome der ALL gehen auf das veränderte Blutbild (Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie) zurück (DGHO 2017; Herold 2016). Eine CR geht mit einer Erholung des peripheren Blutbildes und einer Reduzierung der Blasten unter 5 % einher und führt zu einem Verschwinden bzw. einer Abnahme von krankheitsbedingten Symptomen (Cancer.Net 2016; EMA 2015b; NCI 2014).

Im Abschnitt 4.3.1.3.1 wurde der Behandlungseffekt von Blinatumomab aufgezeigt und gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm bewertet. Bereits am 15. Dezember 2015 wurde das Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Blinatumomab begonnen. Zu diesem Zeitpunkt wurde ein Dossier zur Bewertung beim G-BA eingereicht. Der G-BA entschied sich vor dem Hintergrund, dass der pU verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels BLINCYTO[®] zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, den Beschluss zu befristen (G-BA 2016b, 2016c). Die zu erbringenden Nachweise werden in dem hier vorliegenden Dossier zur Studie 00103311 (TOWER) dargestellt. Zusätzlich wurden die Daten der Studie MT103-211 (Zulassungsstudie) und der retrospektiven Kohortenstudie (20120310) aus dem bereits vorliegenden Dossier unterstützend dargestellt. Die Daten zeigen konsistente Ergebnisse durch alle vorgelegten Studien und alle angeführten Nutzenkategorien für die Bewertung.

Die Ph^r/r B-Vorläufer ALL betrifft im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen auch häufig junge Patienten. So betrug das mediane Alter der Patienten in der Studie 00103311 (TOWER) 37 Jahre (vgl. Tabelle 4-7). Die Patienten in der Studie 00103311 (TOWER) waren intensiv vorbehandelt (Patientencharakteristika zu Studienbeginn):

- 41,7 % waren refraktär zur Ersttherapie oder Salvage-Therapie.
- 33,1 % der Patienten hatten bereits eine vorangegangene Salvage-Therapie, 15,1 % zwei und 7,7 % mehr als zwei vorangegangene Salvage-Therapien erhalten.
- 27,9 % der Patienten hatten ein erstes Rezidiv nach einer ersten Remission unter zwölf Monaten, während 11,9 % der Patienten ein zweites oder höheres Rezidiv hatten.
- 18,0 % der Patienten hatten bereits eine alloHSZT erhalten.

Alle Patienten wiesen zu Studienbeginn eine krankheitsbedingte Symptomatik (vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.2) auf. ALL-Patienten leiden aufgrund der explosionsartigen Vermehrung der Blasten im und außerhalb des Knochenmarks an massiven Krankheitssymptomen (DGHO 2017; Larson und Anastasi 2008), die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen. Klinisch sind Patienten unter anderem von Anämie, Fatigue, Infektionen, Blutungen und Schmerzen betroffen (Herold 2016; Kompetenznetz Leukämie 2017). Eine Chemotherapie wurde auch bei einem Rückfall als wichtigster Bestandteil der Behandlung bei ALL betrachtet (Kompetenznetz Leukämie 2017), obwohl bis dato keine eindeutigen Therapieempfehlungen vorliegen (DGHO 2017) und sollte aufgrund des schnellen Verlaufs und der Schwere der Erkrankung möglichst schnell eingeleitet werden.

Dies unterstreicht den Stellenwert der Therapie mit Blinatumomab. Für diese schwer zu behandelnde, häufig junge Patientenpopulation, die unter bisherigen Therapieregimen meist keine CR erreichte und damit keine Chance auf Heilung hatte, kann Blinatumomab dazu beitragen, den erheblichen therapeutischen Bedarf zu decken (Kantarjian et al. 2017). Der Zusatznutzen von Blinatumomab wird nachfolgend zusammenfassend dargestellt (vgl. Tabelle 4-49). Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien (BMG 2014). Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV hergeleitet. Im Anschluss erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei der Betrachtung der Zusammenschau.

Tabelle 4-49: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]	
Mortalität			
OS	7,7 Monate [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate [2,9; 5,3]	HR: 0,71 [0,55; 0,93]	Beträchtlich
EFS	0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c vs. 0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c	HR: 0,55 [0,43; 0,71]	Erheblich
Morbidität			
Rate der CR / CRh / CRi ^a	43,9 % [37,9 %; 50,0 %] vs. 24,6 % [17,6 %; 32,8 %]	RR: 1,78 [1,29; 2,47] <i>inv^d. RR: 0,56 [0,40; 0,78]</i>	Beträchtlich
Rate der CR ^a	33,6 % [28,0 %; 39,5 %] vs. 15,7 % [10,0 %; 23,0 %]	RR: 2,14 [1,40; 3,28] <i>inv^d. RR: 0,47 [0,30; 0,71]</i>	Erheblich
MRD-Remissionsrate ^a	29,9 % [24,5 %; 35,7 %] vs. 14,2 % [8,8 %; 21,3 %]	RR: 2,11 [1,34; 3,32] <i>inv^d. RR: 0,47 [0,30; 0,75]</i>	Erheblich
Komplette MRD- Remissionsrate ^a	23,6 % [18,7 %; 29,1 %] vs. 9,0 % [4,7 %; 15,1 %]	RR: 2,64 [1,48; 4,71] <i>inv^d. RR: 0,38 [0,21; 0,68]</i>	Erheblich
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen			
Fatigue	1,0 Monate [0,5; 1,5] vs. 0,3 Monate [0,3; 0,5]	HR: 0,53 [0,40; 0,71]	Erheblich
Übelkeit und Erbrechen	4,2 Monate [3,1; 6,5] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,9]	HR: 0,36 [0,25; 0,51]	Erheblich
Schmerz	1,5 Monate [1,1; 2,0] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,54 [0,40; 0,73]	Erheblich
Atemnot	n.b. [n.b.; n.b.] vs. 2,3 Monate [1,2; n.b.]	HR: 0,59 [0,39; 0,87]	Beträchtlich
Insomnie	2,0 Monate [1,1; 6,2] vs. 1,0 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,79 [0,55; 1,11]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Appetitlosigkeit	3,1 Monate [2,3; 4,4] vs. 0,5 Monate [0,4; 1,0]	HR: 0,40 [0,28; 0,56]	Erheblich
Obstipation	n.b. [5,0; n.b.] vs. 1,7 Monate [1,0; n.b.]	HR: 0,48 [0,33; 0,71]	Erheblich
Diarrhö	6,0 Monate [3,4; n.b.] vs. 0,8 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,34 [0,23; 0,49]	Erheblich

<i>Kategorie</i> Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]	
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS Fragebogen			
Summe der Einzelwertungen	3,2 Monate [1,5; 5,1] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,54 [0,38; 0,76]	Beträchtlich
Fatigue (Müdigkeit)	3,2 Monate [1,4; 11,5] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,1]	HR: 0,54 [0,39; 0,77]	Beträchtlich
Fatigue (Schwäche)	2,5 Monate [1,0; 11,5] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,49 [0,35; 0,68]	Erheblich
Blutungen	n.b. [8,1; n.b.] vs. n.b. [2,4; n.b.]	HR: 0,78 [0,49; 1,24]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Hämatome	n.b. [8,1; n.b.] vs. 2,3 Monate [0,9; n.b.]	HR: 0,50 [0,33; 0,76]	Beträchtlich
Gelenk- oder Knochenschmerzen	2,4 Monate [1,4; 3,9] vs. 1,4 Monate [1,0; n.b.]	HR: 0,87 [0,60; 1,27]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Fieber	0,5 Monate [0,3; 0,5] vs. 0,5 Monate [0,5; 0,9]	HR: 1,09 [0,80; 1,49]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Infektanfälligkeit	1,5 Monate [1,0; 3,0] vs. 0,6 Monate [0,5; 1,1]	HR: 0,65 [0,47; 0,90]	Beträchtlich
Appetitlosigkeit	1,4 Monate [1,0; 2,0] vs. 0,5 Monate [0,4; 1,4]	HR: 0,68 [0,49; 0,95]	Gering
Nachtschweiß	1,9 Monate [1,0; 6,5] vs. 1,4 Monate [0,9; n.b.]	HR: 0,97 [0,68; 1,40]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Geschwollene Lymphknoten	n.b. [n.b.; n.b.] vs. n.b. [n.b.; n.b.]	HR: 0,72 [0,40; 1,29]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Juckreiz	4,9 Monate [2,5; 6,0] vs. 2,3 Monate [0,9; n.b.]	HR: 0,62 [0,42; 0,92]	Gering
Atemnot	n.b. [5,0; n.b.] vs. 1,9 Monate [1,0; 2,6]	HR: 0,57 [0,38; 0,85]	Beträchtlich
Lebensqualität			
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen			
Allgemeiner Gesundheitszustand	8,1 Monate [2,8; n.b.] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,60 [0,42; 0,85]	Beträchtlich
Körperliche Funktion	1,5 Monate [1,0; 3,1] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,69 [0,50; 0,95]	Gering
Rollenfunktion	1,0 Monate [0,6; 1,8] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,0]	HR: 0,60 [0,44; 0,81]	Beträchtlich
Emotionale Funktion	11,5 Monate [6,7; n.b.] vs. 2,8 Monate [1,5; n.b.]	HR: 0,61 [0,40; 0,93]	Gering
Kognitive Funktion	2,0 Monate [1,4; 3,2] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,4]	HR: 0,67 [0,48; 0,92]	Gering

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer^b [95 %-KI]	
Soziale Funktion	1,1 Monate [1,0; 2,0] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,83 [0,60; 1,14]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Finanzielle Schwierigkeiten	17,7 Monate [4,4; n.b.] vs. 2,5 Monate [1,8; n.b.]	HR: 0,79 [0,51; 1,21]	Numerischer Vorteil; Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Sicherheit			
UE nach Therapiebeginn	98,5 % [96,2 %; 99,6 %] vs. 99,1 % [95,0 %; 100,0 %]	RR: 0,99 [0,97; 1,02]	Kein zusätzlicher Schaden
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn	86,5 % [81,8 %; 90,4 %] vs. 91,7 % [84,9 %; 96,2 %]	RR: 0,94 [0,88; 1,02]	Kein zusätzlicher Schaden
SUE nach Therapiebeginn	61,8 % [55,7 %; 67,7 %] vs. 45,0 % [35,4 %; 54,8 %]	RR: 1,37 [1,09; 1,73]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn	12,4% [8,7 %; 16,9 %] vs. 8,3 % [3,8 %; 15,1 %]	RR: 1,50 [0,74; 3,02]	Kein zusätzlicher Schaden
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn	19,1 % [14,6 %; 24,3 %] vs. 17,4 % [10,8 %; 25,9 %]	RR: 1,10 [0,68; 1,77]	Kein zusätzlicher Schaden
<p>a: Innerhalb von zwei Behandlungszyklen.</p> <p>b: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).</p> <p>c: Entsprechend der Empfehlung der EMA (EMA 2016b) wurden Patienten, die innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen keine komplette Remission (CR / CRh / CRi) erreichen konnten, als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag (entspricht Monat 0) zugeordnet. Daher ist das 95 %-KI nicht bestimmbar.</p> <p>d: Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts, basierend auf den Allgemeinen Methoden, Version 4.2 (IQWiG 2016) wurde der Effektschätzer relatives Risiko (RR) invertiert.</p> <p>ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; inv. RR: invertiertes RR; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Amgen 2016b, 2017</p>			

Mortalität

Wie in der Zusammenschau der Ergebnisse und therapeutischen Bedeutung erörtert, handelt es sich bei Ph⁺/r B-Vorläufer ALL um eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Für den primären Endpunkt OS zeigte sich bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil mit nahezu einer Verdoppelung der Überlebenszeit (Median: 7,7 Monate, 95 %-KI [5,6 Monate; 9,6 Monate] vs. 4,0 Monate, 95 %-KI [2,9 Monate; 5,3 Monate]), im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. So konnte durch eine Therapie mit Blinatumomab das Sterberisiko um 29 % gesenkt werden, verglichen zu einer Behandlung mit Chemotherapie (HR=0,71; 95 %-KI [0,55; 0,93]; p=0,012). Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung lag der Anteil an Patienten, die nach einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm noch am Leben waren, fast 40 % höher (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm; 34,3 % vs. 24,6 %). Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 34,7 % unter Blinatumomab im Vergleich zu 28,3 % unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm (Amgen 2016b).

Diese bisher nicht erreichte Verlängerung des Überlebens wurde von dem unterstützenden, medizinisch aussagekräftigen Endpunkt EFS bestätigt (HR=0,55; 95 %-KI [0,43; 0,71]; p < 0,001). Dabei lag der Anteil der überlebenden und rezidivfreien Patienten unter Blinatumomab im Studienzeitraum annähernd doppelt so hoch wie unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm (22,9 % vs. 11,2 %). Somit werden die Qualität und die Nachhaltigkeit der Remission bei einer Behandlung mit Blinatumomab verdeutlicht.

Die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 (Blinatumomab vs. Salvage-Chemotherapie: 6,1 Monate; 95 %-KI [4,2; 7,5] vs. 3,3 Monate; 95 %-KI [2,8; 3,6]) sind konsistent mit der aktuellen Studie 00103311 (TOWER) und untermauern zusätzlich die Überlegenheit von Blinatumomab hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Aufgrund der bisher nicht erreichten nachhaltigen deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer, ergibt sich bezogen auf die Nutzenkategorie Mortalität ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab.

Morbidität

Einen weiteren Endpunkt in der Studie 00103311 (TOWER) bildete der Kombinationsendpunkt CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen, der sich aus der kompletten Remission (CR) und weiteren Abstufungen der kompletten Remission (CRh oder CRi), jedoch immer mit einer Abnahme der Blasten $\leq 5\%$ zusammensetzt. Ebenso herangezogen wurde der Endpunkt MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen, der die Bestimmung eines tieferen Ansprechens der Therapie ermöglichte und als außerordentlich wichtiger prognostischer Faktor für die ALL gilt. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30 und des ALLSS Fragebogens erhoben.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Dimension Morbidität als erheblich einzustufen:

Komplette Remission (CR / CRh / CRi)

Ziel bei der Therapie der Ph⁺/r B-Vorläufer ALL ist es, eine CR zu erreichen (DGHO 2017; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2016). Neben dem patientenrelevanten Endpunkt CR wurde beim Wirksamkeitsendpunkt Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen auch eine komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) und eine komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRi) mit eingeschlossen. Die Abstufungen dieses Endpunkts setzen jeweils eine relevante Reduktion der Blasten $\leq 5\%$ voraus. Die Berücksichtigung der CRh und der CRi ist klinisch relevant, da sich bei intensiv vorbehandelten Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird, eine Verminderung der Symptomlast jedoch auch in diesem Fall verzeichnet werden kann.

Mit Blinatumomab konnten 43,9 % der Patienten eine CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichen. Dagegen erreichten nur 24,6 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm eine CR / CRh / CRi. Somit zeigte Blinatumomab einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustands (RR=1,78; 95 %-KI [1,29; 2,47]; $p < 0,001$). Dieser Vorteil wurde vor allem durch das Erreichen einer kompletten Remission mit einer vollständigen Erholung des peripheren Blutbildes (RR=2,14; 95 %-KI [1,40; 3,28]; $p < 0,001$) bestätigt. Der Vorteil von Blinatumomab spiegelt sich auch in der Dauer der CR / CRh / CRi wieder. Die Dauer der Remission von Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden und dabei ein Ansprechen erzielten, betrug im Median 7,3 Monate, während Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, nur 4,6 Monate rezidivfrei blieben. Somit zeigt Blinatumomab nicht nur einen Vorteil, um das Therapieziel (CR / CRh / CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen zu erreichen, sondern auch die Nachhaltigkeit des Ansprechens (Dauer der CR / CRh / CRi).

Diese Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) sind konsistent mit den Ergebnissen aus dem Vergleich mit der pivotalen Zulassungsstudie (42,9 %; 95 %-KI [35,7 %; 50,2 %]) und der retrospektiven Kohortenstudie (24,0 %; 95 %-KI [20,0 %; 27,0 %]).

Minimale Resterkrankung (MRD-Remission, MRD-Negativität)

Die MRD-Remission kann auch als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Durch die Bestimmung des MRD-Status kann festgestellt werden, ob Leukämiezellen nachweisbar sind oder vollständig zerstört wurden (Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2016). Die Feststellung des MRD-Status gehört in Deutschland mittlerweile zum Versorgungsstandard (DGHO 2017). Die MRD-Remission ist dabei definiert als die Reduktion der Leukämiezellen unter ein Level von 10^{-4} , was weniger als einer Leukämiezelle unter 10.000 Zellen entspricht und als MRD-Negativität bezeichnet wird. Eine komplette MRD-Remission wird erreicht, wenn der analysierte Marker unterhalb der Nachweisgrenze liegt. Das Erreichen einer MRD-Remission ist essentiell in der Therapie der B-Vorläufer ALL, da die MRD-Negativität einen der bedeutendsten prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg und die Prognose dieser Patienten darstellt (Berry et al. 2017; Brüggemann et al. 2012; Topp et al. 2012) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 29,9 % der Patienten eine MRD-Remission, während nur 14,2 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm dieses tiefe Ansprechen erreichten (RR=2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$). Innerhalb der Gruppe der Responder (mit CR / CRh / CRi) erreichten 76,3 % bzw. 48,5 % der Patienten eine MRD-Negativität (Amgen 2016b; Kantarjian et al. 2017). Darüber hinaus hatten 23,6 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, gegenüber 9,0 % der Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, sogar eine komplette MRD-Remission unterhalb der Nachweisgrenze (RR=2,64; 95 %-KI [1,48; 4,71]; $p < 0,001$).

Die vergleichsweise hohe MRD-Remissionsrate zeigt die ausgeprägte therapeutische Wirksamkeit von Blinatumomab in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten.

Diese Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) sind konsistent mit den Ergebnissen aus der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 (MRD-Remissionsrate: 34,4 %; komplette MRD-Remissionsrate: 28,0 %).

Morbidität (Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 und dem ALLSS Fragebogen)

Die Betrachtung der Symptome gibt einen Hinweis darauf, wie sich ein Patient fühlt und wie er letztendlich seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann (IQWiG 2016). Für eine Erhebung dieses patientenrelevanten Endpunkts wurden die Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30 und des ALLSS-Fragebogens erhoben. Die Auswertung zeigte konsistente Resultate, so dass durch Überlappungen zwischen den beiden Fragebögen die Ergebnisse untermauert werden konnten.

Blinatumomab wies für alle Symptome, mit Ausnahme des Symptoms Insomnie, im EORTC QLQ-C30 Fragebogen einen statistisch signifikanten Vorteil bei einer Auswertung der Responderanalyse in Bezug auf eine klinisch relevante Verschlechterung der Symptome um zehn Punkte auf. Der Anteil an Patienten die unter den Symptomen wie Fatigue (57,4 % vs. 73,4 %) oder Schmerz (55,1 % vs. 71,3 %) eine klinisch bedeutsame Verschlechterung um zehn

Punkte erlitten hatten, waren bei einer Therapie mit Blinatumomab durchgängig niedriger als bei einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Das Risiko für das Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte war bei einer Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm signifikant reduziert. Die Ergebnisse für die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte waren konsistent mit den unterstützenden Erhebungen der mittleren Veränderung ab Baseline. Generell berichteten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, in allen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 geringer ausgeprägte Symptome als Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden.

Der ALLSS Fragebogen wurde spezifisch für die Erfassung der Symptome bei einer Erkrankung des Patienten mit ALL entwickelt. Die Summe der Einzelwertungen aus dem ALLSS Fragebogen und die mediane Dauer für deren klinisch bedeutsame Verschlechterung ergab einen signifikanten Vorteil für Blinatumomab (3,2 Monate) gegenüber eine Chemotherapie im Vergleichsarm (0,9 Monate).

Insgesamt sind die Ergebnisse, erhoben mithilfe des EORTC QLQ-C30 sowie des ALLSS Fragebogens konsistent und verdeutlichen den Vorteil von einer Behandlung mit Blinatumomab.

Fazit zur Morbidität

Anhand der Auswertung für die Rate der kompletten Remission, des tiefen Ansprechens mittels der MRD-Remission und der Symptome wird aufgrund einer bisher nicht erreichten nachhaltigen großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, der Nachweis für einen erheblichen Zusatznutzen bezogen auf die Nutzenkategorie Morbidität von Blinatumomab erbracht.

Lebensqualität

Daten zur Bewertung der Lebensqualität wurden mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Für den allgemeinen Gesundheitszustand und alle Funktionsskalen ergab sich ein Vorteil für Blinatumomab hinsichtlich der Responderanalyse (klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität ab Baseline). Insbesondere mit Blick auf den allgemeinen Gesundheitszustand und das Eintreten einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung dieses Parameters zeigte Blinatumomab eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 40 %, im Vergleich zur Chemotherapie im Vergleichsarm (HR=0,60; 95 %-KI [0,42; 0,85]). Für die überwiegenden Funktionsskalen wies Blinatumomab einen Vorteil im Sinne einer statistisch signifikanten Risikoreduktion mit HRs unterhalb der Eins, bezüglich einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität ab Baseline auf.

Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer

bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität (IQWiG 2016), ergibt sich bezogen auf die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein beträchtlicher Zusatznutzen für eine Therapie mit Blinatumomab.

Sicherheit

Insgesamt traten in der Studie 00103311 (TOWER) bei 98,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden bzw. 99,1 % unter Chemotherapie UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf. Bei einer Behandlung mit Blinatumomab (86,5 %) traten weniger UE von Grad 3 CTCA oder höher nach Therapiebeginn auf, gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (91,7 %). UE nach Therapiebeginn, die zum Therapieabbruch führten (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 12,4 % vs. 8,3 %), therapiebedingte Therapieabbrüche (7,1 % bzw. 7,3 %) sowie Todesfälle aufgrund von UE nach Therapiebeginn (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 19,1 % vs. 17,4 %) waren im gleichen Umfang bei beiden Behandlungsarmen vorhanden, während therapiebedingte Todesfälle mehr als doppelt so häufig auftraten unter Chemotherapie (3,0 % vs. 7,3 %). Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, hatten eine längere Expositionsdauer bezogen auf die Behandlungsdauer, als Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (89,0 Patientenjahre vs. 14,8 Patientenjahre). Für einen Vergleich der Behandlungsarme wurde die expositionsadjustierte Inzidenzrate bei einer Behandlung mit Blinatumomab unterstützend betrachtet. Die expositionsadjustierten Inzidenzraten bei Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm für alle UE (4.615,7 vs. 13.763,5; $p < 0,0001$), UE von mindestens Grad 3 CTCAE (1.073,0 vs. 4.527,0; $p < 0,0001$), SUE (349,4 vs. 641,9; $p < 0,0001$), Therapieabbrüche aufgrund von UE (44,9 vs. 87,8; $p=0,0483$) und Todesfälle in Folge eines UE (57,3 vs. 128,4; $p=0,0051$) nach Therapiebeginn waren für eine Therapie mit Blinatumomab konsistent und deutlich geringer.

UE von besonderem Interesse, die nach Therapiebeginn auftraten im Vergleich zwischen einer Behandlung mit Blinatumomab und einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm waren Infektionen (64,0 % vs. 72,5 %), Tumorlyse-Syndrom (3,7 % vs. 0,9 %) und Medikationsfehler (4,5 % vs. 0 %), sowie erhöhte Leberwerte (21,7 % vs. 24,8 %). Während neurologische Ereignisse aller Schweregrade unter Blinatumomab etwas häufiger vorkamen (61,0 % vs. 49,5 %), traten klinisch besonders relevante neurologische UE von mindestens Grad 3 CTCAE in vergleichbarer Häufigkeit auf (9,4 % vs. 8,3 %). Neutropenien (41,6 % vs. 64,2 %) und Neutropenien von mindestens Grad 3 CTCAE (37,8 % vs. 57,8 %) nach Therapiebeginn traten bei einer Chemotherapie im Vergleichsarm deutlich häufiger auf. Infektionen sind bei den durch ihre Grunderkrankung und die Vortherapien erheblich immunkompromittierten Patienten eine typische Symptomatik und Komplikation. Die klinisch besonders relevante Rate an Infektionen von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn war unter einer Behandlung mit Blinatumomab deutlich niedriger (34,1 % vs. 52,3 %).

Da Blinatumomab in Deutschland entwickelt wurde und bereits zahlreiche klinische Studien zu Blinatumomab an deutschen Zentren durchgeführt wurden, besteht ein hoher Erfahrungsschatz

im Umgang mit dieser Therapie und deren potenziellen Nebenwirkungen. Neben einer Hospitalisierung für die ersten neun Tage des ersten Blinatumomab-Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus trägt auch dies zur Risikominimierung bei.

Insgesamt ist kein zusätzlicher Schaden durch Blinatumomab belegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 00103311 (TOWER) ist eine multizentrische Studie, die in weltweit 101 Studienzentren auf fünf Kontinenten durchgeführt wurde. Es nahmen insgesamt zwölf deutsche Studienzentren teil, was einem Anteil von 10,1 %, dem zweithöchsten Anteil nach Italien (11,1 %) entspricht. Insgesamt stammen 65,4 % der Patienten aus Europa. Der Prozentsatz aller Patienten, die einen weißen ethnischen Hintergrund hatten, lag mit 84,0 % im FAS am höchsten. Bereits die Zulassungsstudie MT103-211 wurde in neun Zentren in Deutschland untersucht, was einem Anteil von 24 % entsprach. Blinatumomab wurde primär in Deutschland entwickelt und wird hier weiterhin im Rahmen von Studien untersucht.

Die Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) und der unterstützend dargestellten Zulassungsstudie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und spiegeln diesen wider.

Zusammenfassung der Bestimmung des Zusatznutzens von Blinatumomab

Blinatumomab, ein BiTE[®]-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist der erste innovative Wirkstoff für Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL, der in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Blinatumomab trägt erheblich dazu bei, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser seltenen, lebensbedrohlichen Erkrankung zu decken.

Vor der Markteinführung von Blinatumomab im Dezember 2015 konnten Patienten lediglich mit intensiven, hochtoxischen Salvage-Chemotherapien palliativ oder im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden und hatten eine sehr geringe Chance auf Heilung. Bis dato liegen keine klaren Therapieempfehlungen der Leitlinien vor, so dass bei Patienten mit einem Rückfall überwiegend die Behandlung im Rahmen von klinischen Studien stattfindet. Mit Blinatumomab ist es nun möglich, diesen schwer zu behandelnden Patienten eine neue und wirksame Therapieoption anzubieten und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung zu geben.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer ALL daher als **beträchtlich** einzustufen.

Zusammenfassend ergibt sich der beträchtliche Zusatznutzen bei intensiv vorbehandelten und bisher schwer zu behandelnden Patienten mit gravierenden krankheitsbedingten Symptomen (vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.2) auf Grund folgender Ergebnisse:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Nahezu Verdoppelung des Überlebens unter Blinatumomab (7,7 Monate vs. 4,0 Monate unter Chemotherapie im Vergleichsarm), sowie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 %.
- Verbesserung der allgemeinen und krankheitsbedingten Symptome, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die zum ersten Mal in einer Phase III Studie im Indikationsfeld der ALL untersucht wurden.
- Hohe Rate an Patienten mit kompletter Remission (CR / CRh / CRi) unter Blinatumomab (43,9 % vs. 24,6 % unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm) und damit Linderung bzw. Verschwinden der krankheitsspezifischen Symptome.
- Hohe MRD-Remissionsrate und damit ein besonders tiefes Therapieansprechen und folglich eine Reduktion der Krankheitslast bei 29,9 % der Patienten (vs. 14,2 % unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm), sowie eine hohe komplette MRD-Remissionsrate bei über 23 % der Patienten, deren leukämische Blasten unterhalb der Nachweisgrenze lagen (23,6 % vs. 9,0 %).
- Blinatumomab weist im Vergleich zur Chemotherapie eine deutlich bessere Wirksamkeit bei vergleichsweise guter Verträglichkeit auf, obwohl die Patienten unter Blinatumomab eine signifikant längere Expositionsdauer aufwiesen (89,0 Patientenjahre vs. 14,8 Patientenjahre). Das Sicherheitsprofil von Blinatumomab in der TOWER-Studie war konsistent zu dem aus der Zulassungstudie.
- Wichtige UE von mindestens Grad 3 CTCAE (bspw. Neutropenien oder Infektionen) traten unter Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie seltener auf.
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: zwölf der Zentren und insgesamt 41 der eingeschlossenen Patienten (10,1 %) in Studie 00103311 (TOWER) und 24 % der Zentren in Zulassungsstudie MT103-211 stammen aus Deutschland.

Bei der Ph⁺/r B-Vorläufer ALL besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame immunonkologische Therapieoption zur Verfügung, die ihr Überleben verlängert, die krankheitsbedingten schwerwiegenden Symptome abschwächt, die Erkrankung spürbar lindert und ihre Chance auf Heilung im Vergleich zur bisherigen Salvage-Chemotherapie beträchtlich erhöht.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen

ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-51: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
00103311 (TOWER) NCT02013167 EUCTR2013- 000536-10-IT 2013-000536-10	Ja (Amgen 2016b)	Ja (ClinicalTrials.gov 2016; EU-Clinical Trials Register 2013; PharmNet.Bund 2013; WHO ICTRP 2014)	Ja (Kantarjian et al. 2017; Topp et al. 2016)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. American Cancer Society (ACS) 2013. *Leukemia - Acute Lymphocytic (Adults)*. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003109-pdf.pdf>, abgerufen am: 26.09.2016.

3. Amgen 2014a. *Pressemitteilung: Amgen's BiTE® Immunotherapy Blinatumomab Receives FDA Priority Review Designation In Acute Lymphoblastic Leukemia: Additional Global Regulatory Filings Reinforce Commitment to Addressing Significant Unmet Needs for Patients With This Aggressive Cancer With Limited Treatment Options.*
4. Amgen 2014b. *Pressemitteilung: FDA Approves BLINCYTO™ (Blinatumomab) Immunotherapy for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: BLINCYTO is the First-and-Only Bispecific CD19-Directed CD3 T-Cell Engager (BiTE®) Immunotherapy to be Approved by the FDA.*
5. Amgen 2016a. *Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2016.* Verfügbar unter: https://www.blincyto-rm.de/_files/527/blincyto-38_5-mikrogramm-pulver-201610.pdf, abgerufen am: 26.04.2017.
6. Amgen 2016b. *Studienbericht Studie 00103311 (TOWER): A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study).* Data on file.
7. Amgen 2016c. *Supplemental Statistical Analysis Plan: 00103311 - Analyses of Health Related Quality of Life Endpoints.* Data on file.
8. Amgen 2017. *Zusätzliche Analysen der TOWER-Studie.* Data on file.
9. Bassan R. und Hoelzer D. 2011. *Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia.* Journal of Clinical Oncology 29 (5), S. 532–543.
10. Bergfelt E., Kozlowski P., Ahlberg L. et al. 2015. *Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study.* Medical Oncology 32 (4), S. 135.
11. Berry D. A., Zhou S., Higley H. et al. 2017. *Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis.* JAMA oncology ePub, S. e170580.
12. Bonifant C. L., Jackson H. J., Brentjens R. J. et al. 2016. *Toxicity and management in CAR T-cell therapy.* Molecular Therapy Oncolytics 3, S. 16011.
13. Borowitz M. J., Wood B. L., Devidas M. et al. 2015. *Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232.* Blood 126 (8), S. 964–971.
14. Brentjens R. J., Davila M. L., Riviere I. et al. 2013. *CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia.* Science Translational Medicine 5 (177), S. 177ra38.
15. Brüggemann M., Raff T. und Kneba M. 2012. *Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?* Blood 120 (23), S. 4470–4481.

16. Bullinger M. und Schmidt S. 2006. *41 - Methoden zur Lebensqualitätsbewertung in der Onkologie*, in: Schmoll H.-J. et al. (Hrsg.), *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 2505–2516.
17. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2014. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung): AMNutzenv*.
18. Byrne M. und Savani B. N. 2016. *The devil is in the T cells: relapsing after haploidentical hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 51 (7), S. 915–918.
19. Cancer.Net Editorial Board (Cancer.Net) 2016. *Leukemia - Acute Lymphocytic - ALL - Treatment Options*. Verfügbar unter: <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment-options>, abgerufen am: 11.10.2016.
20. Cella D., Jensen S. E. und Webster K. 2012. *Measuring Health-Related Quality of Life in Leukemia: The Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) Questionnaire*. Value in Health 15 (8), S. 1051–1058.
21. Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E. et al. 2007. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*. Journal of Clinical Oncology 25 (5), S. 579–586.
22. ClinicalTrials.gov 2016. *Ph 3 Trial of Blinatumomab vs Investigator's Choice of Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory ALL: NCT02013167 / 00103311*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013167>, abgerufen am: 20.03.2017.
23. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2011. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*. Journal of Clinical Oncology 29 (1), S. 89–96.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2017. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2017*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 03.05.2017.
25. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study): 2013-000536-10 / 00103311*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10, abgerufen am: 20.03.2017.
26. Europäische Kommission (EU Kommission) 2009. *Entscheidung der Kommission vom 24.7.2009 über die Ausweisung des Arzneimittels "Blinatumomab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates Nummer EU/3/09/650. Data on file*.

27. European Hematology Association Scientific Working Group “Quality of Life and Symptoms” (EHA SWG “QoL and Symptoms”) 2012. *Guidelines Patient-Reported Outcomes in Hematology*. Verfügbar unter:
<http://www.ehaweb.org/assets/documents/Guidelines-PRO-SWG-QoL.pdf>, abgerufen am: 04.05.2017.
28. European Medicines Agency (EMA) 2015a. *Assessment report BLINCYTO. EMEA/H/C/003731/0000. EMA/CHMP/469312/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003731/WC500198227.pdf, abgerufen am: 26.04.2017.
29. European Medicines Agency (EMA) 2015b. *Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: BLINCYTO (Blinatumomab): EMA/635477/2015 - EMEA/H/C/003731*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003731/WC500198229.pdf, abgerufen am: 05.04.2017.
30. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. EMA/CHMP/292464/2014*. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf, abgerufen am: 20.10.2016.
31. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Draft*. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf, abgerufen am: 04.05.2017.
32. Faderl S., O'Brien S. M., Pui C.-H. et al. 2010. *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Concepts and Strategies*. *Cancer* 116 (5), S. 1165–1176.
33. Food and Drug Administration (FDA) 2014. *Orphan Drug Approval for Blinatumomab*. Verfügbar unter:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=255707>, abgerufen am: 03.05.2017.
34. Forman S. J. und Rowe J. M. 2013. *The myth of the second remission of acute leukemia in the adult*. *Blood* 121 (7), S. 1077–1082.
35. Fung F. Y., Li M., Breunis H. et al. 2013. *Correlation between cytokine levels and changes in fatigue and quality of life in patients with acute myeloid leukemia*. *Leukemia Research* 37 (3), S. 274–279.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Wirkstoff: Ruxolitinib: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>?, abgerufen am: 17.11.2016.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Decitabin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2300/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_TrG.pdf, abgerufen am: 21.09.2016.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brentuximabvedotin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2313/2013-05-16_AM-RL-XII_Brentuximab_TrG.pdf, abgerufen am: 21.09.2016.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf, abgerufen am: 26.09.2016.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf, abgerufen am: 26.09.2016.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_TrG.pdf, abgerufen am: 17.11.2016.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf, abgerufen am: 17.11.2016.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Olaparib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Olaparib_2014-08-15-D-120_TrG.pdf, abgerufen am: 17.11.2016.

- ba.de/downloads/40-268-3451/2015-11-27_AM-RL-XII_Olaparib_2015-06-01-D-166_TrG.pdf, abgerufen am: 10.10.2016.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015d. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-038. Data on file.*
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf, abgerufen am: 10.10.2016.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf, abgerufen am: 26.09.2016.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4020/2016-10-20_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_Fristverlaengerung_TrG.pdf, abgerufen am: 06.02.2017.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Oktober 2016, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.01.2017 B3, in Kraft getreten am 20. Januar 2017: VerfahrO. VerfO, S. 217.*
49. Gökbuget N., Dombret H., Ribera J.-M. et al. 2016. *International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia.* *Haematologica* 101 (12), S. 1524–1533.
50. Gökbuget N., Kneba M., Raff T. et al. 2012a. *Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies.* *Blood* 120 (9), S. 1868–1876.
51. Gökbuget N., Raff R., Brüggemann M. et al. 2004. *Risk/MRD Adapted GMALL Trials in Adult ALL.* *Annals of Hematology* 83 (1), S. S.129-31.
52. Gökbuget N., Stanze D., Beck J. et al. 2012b. *Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation.* *Blood* 120 (10), S. 2032–2041.
53. Hellström-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G. et al. 2003. *A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin +*

- granulocyte colony-stimulating factor: Significant effects on quality of life.* British Journal of Haematology 120 (6), S. 1037–1046.
54. Herold G. 2016. *Innere Medizin 2016: Leukämien [C95.90]*. Selbstverl., Köln, S. 1004 Seiten.
55. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H. et al. 2016. *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of Oncology 27 (Supp.5), S. v69-82.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. *Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 151.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf, abgerufen am: 26.09.2016.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 5.0 vom 07.12.2016.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf, abgerufen am: 07.04.2017.
58. Jain P. L., Sasaki K., Kantarjian H. M. et al. 2015. *Outcome of Adult Patients with Philadelphia Negative B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Frontline Therapy Failure: ASH 57th Annual Meeting & Exposition 2015.* Blood 126 (23), S. 3718.
59. Kantarjian H. M., Stein A. S., Gökbüget N. et al. 2017. *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia.* New England Journal of Medicine 376 (9), S. 836–847.
60. Kantarjian H. M., Thomas D. A., Ravandi F. et al. 2010. *Defining the Course and Prognosis of Adults With Acute Lymphocytic Leukemia in First Salvage After Induction Failure or Short First Remission Duration.* Cancer 116 (24), S. 5568–5574.
61. King M. T. 1996. *The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30.* Quality of Life Research 5 (6), S. 555–567.
62. Kobold S., Duewell P., Schnurr M. et al. 2015. *Immunotherapy in Tumors: Activated T Cells as a New Treatment Modality.* Deutsches Ärzteblatt international 112 (48), S. 809–15.
63. Kompetenznetz Leukämie 2015. *Pharmakovigilanz.* Verfügbar unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studieninfrastruktur/themen/pharmakovigilanz/>, abgerufen am: 04.05.2017.
64. Kompetenznetz Leukämie 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL).* Verfügbar unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>, abgerufen am: 04.05.2017.
65. Larson R. A. und Anastasi J. 2008. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification. Part II - Chapter 7,* in: Faderl S. H. et al. (Hrsg.),

Hematologic Malignancies: Acute Leukemias. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 109–118.

66. Lee D. W., Gardner R., Porter D. L. et al. 2014. *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome*. *Blood* 124 (2), S. 188–195.
67. Litzow M. R. 2014. *Antigen-based immunotherapy for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of blinatumomab*. *ImmunoTargets and Therapy* 3, S. 79–89.
68. Maude S. L., Barrett D., Teachey D. T. et al. 2014. *Managing Cytokine Release Syndrome Associated With Novel T Cell-Engaging Therapies*. *The Cancer Journal* 20 (2), S. 119–122.
69. Mehta J., Joulain F., Hageman K. et al. 2012. *Need for Patient Reported Outcomes (PRO) in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Abstract 4704*. *Blood* 120 (21), S. 4704.
70. National Cancer Institute (NCI) 2014. *Diagnosis and Staging: Prognosis: Understanding the Difference Between Cure and Remission*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis#cure-remission-difference>, abgerufen am: 11.10.2016.
71. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf, abgerufen am: 11.04.2017.
72. O'Brien S. M., Thomas D. A., Ravandi F. et al. 2008. *Outcome of Adults with Acute Lymphocytic Leukemia After Second Salvage Therapy*. *Cancer* 113 (11), S. 3186–3191.
73. Oriol A., Vives S., Hernández-Rivas J.-M. et al. 2010. *Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group*. *Haematologica* 95 (4), S. 589–596.
74. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. 1998. *Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores*. *Journal of Clinical Oncology* 16 (1), S. 139–144.
75. PharmNet.Bund 2013. *2013-000536-10 A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study)*. Verfügbar unter: **[Online-Adresse fehlt!]**, abgerufen am: 20.03.2017.
76. Plawny L. und Ries F. 2014. *Emerging new anticancer biological therapies in 2013 (haematological malignancies)*. *Current Opinion in Oncology* 26 (3), S. 363–370.
77. Pui C.-H., Robison L. L. und Look A. T. 2008. *Acute lymphoblastic leukaemia*. *The Lancet* 371 (9617), S. 1030–1043.
78. Raff T., Gökbuget N., Lüschen S. et al. 2007. *Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials*. *Blood* 109 (3), S. 910–915.

79. Ravandi F., Jorgensen J. L., O'Brien S. M. et al. 2016. *Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia*. *British Journal of Haematology* 172 (3), S. 392–400.
80. Ribera J.-M., Oriol A., Morgades M. et al. 2014. *Treatment of High-Risk Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Adults According to Early Cytologic Response and Minimal Residual Disease After Consolidation Assessed by Flow Cytometry: Final Results of the PETHEMA ALL-AR-03 Trial*. *Journal of Clinical Oncology* 32 (15), S. 1595–1604.
81. Saltman D., Barlev A., Seshagiri D. et al. 2015. *Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians*. *BMC Cancer* 15, S. 771.
82. Sanford M. 2015. *Blinatumomab: First Global Approval*. *Drugs* 75 (3), S. 321–327.
83. Sebban C., Browman G. P., Lepage E. et al. 1995. *Prognostic value of early response to chemotherapy assessed by the day 15 bone marrow aspiration in adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective analysis of 437 cases and its application for designing induction chemotherapy trials*. *Leukemia Research* 19 (11), S. 861–868.
84. Short N. J., Kantarjian H. M., Sasaki K. et al. 2016. *Prognostic Significance of Day 14 Bone Marrow Evaluation in Adults With Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Cancer* 122 (24), S. 3812–3820.
85. Stein A. S., Larson R. A., Schuh A. C. et al. 2017. *Exposure-adjusted adverse events (AEs) comparing blinatumomab to standard of care (SOC) chemotherapy in patients (pts) with relapsed/refractory Bprecursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) from a randomized phase III study: Abstract No 7032 for the 2017 ASCO Annual Meeting*. *Journal of Clinical Oncology* 35 (suppl), S. 7032.
86. Topp M. S., Gökbuget N., Zugmaier G. et al. 2012. *Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL*. *Blood* 120 (26), S. 5185–5187.
87. Topp M. S., Zimmerman Z., Cannell P. et al. 2016. *Health-related quality of life (HRQoL) of blinatumomab versus standard of care (SOC) chemotherapy in patients with relapsed or refractory philadelphia negative B-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER): ASH 58th Annual Meeting & Exposition 2016*. *Blood* 128 (22), S. 222.
88. Toubai T., Tanaka J., Ota S. et al. 2005. *Minimal Residual Disease (MRD) Monitoring Using Rearrangement of T-Cell Receptor and Immunoglobulin H Gene in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patients*. *American Journal of Hematology* 80 (3), S. 181–187.
89. van Dongen J. J. M., van der Velden V. H. J., Brüggemann M. et al. 2015. *Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies*. *Blood* 125 (26), S. 3996–4009.

90. van Dongen-Leunis A., Redekop W. K. und Uyl-de Groot C. A. 2016. *Which Questionnaire Should Be Used to Measure Quality-of-Life Utilities in Patients with Acute Leukemia? An Evaluation of the Validity and Interpretability of the EQ-5D-5L and Preference-Based Questionnaires Derived from the EORTC QLQ-C30*. *Value in Health* 19 (6), S. 834–843.
91. Walter R. B., Kantarjian H. M., Huang X. et al. 2010. *Effect of Complete Remission and Responses Less Than Complete Remission on Survival in Acute Myeloid Leukemia: A Combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study*. *Journal of Clinical Oncology* 28 (10), S. 1766–1771.
92. WHO ICTRP 2014. *Clinical Phase 3 Study to evaluate the comparative efficacy of the bispecific antibody blinatumomab versus standard of care chemotherapy, in adult subjects with Acute Lymphoblastic Leukemia that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: EUCTR2013-000536-10-IT*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000536-10-IT>, abgerufen am: 20.03.2017.
93. Zugmaier G., Gökbuget N., Klinger M. et al. 2015. *Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment*. *Blood* 126 (24), S. 2578–2584.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.03.2017	
Zeitsegment	1988 bis 2017 Woche 12	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006) - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	410
2	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	51
3	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	56798
4	exp acute lymphoblastic leukemia/	40739
5	Philadelphia chromosome negative.af. or Philadelphia 1 chromosome/	6687
6	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	5250
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	62791
Intervention		
8	exp Blinatumomab/	746
9	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	140
10	bispecific antibody/	2241
11	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	824
12	8 or 9 or 10 or 11	2940
Studiendesign		
13	placebo.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	345199
14	"random*".tw.	1135337
15	"double-blind*".tw.	154346
16	13 or 14 or 15	1323568
Zusammenfassung		
17	7 and 12 and 16	26

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	Epub Ahead of Print, InProcess & Other NonIndexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.03.2017	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006) - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	25919
2	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	688
3	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	40
4	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	4798
5	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	38837
6	Philadelphia chromosome negative.af. or exp Philadelphia Chromosome/	2797
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	54675
Intervention		
8	exp Antibodies, Bispecific/	1666
9	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	231
10	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	34
11	8 or 9 or 10	1821
Studiendesign		
12	randomized.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	718926
13	randomised.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	84076
14	random.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	309102
15	placebo.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	192782
16	randomized controlled trial.pt.	456695
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	1051798
Zusammenfassung		
18	7 and 11 and 17	6

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2017	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.03.2017	
Zeitsegment	2005 – February 2017	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	1645
2	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	236
3	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	26
4	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	2
5	(Philadelphia chromosome or Philadelphia chromosome negative).af.	184
6	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma or Leukemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma).af.	773
7	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma or Leukaemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma).af.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2080
Intervention		
9	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	13
10	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	0
11	exp Antibodies, Bispecific/	20
12	9 or 10 or 11	33
Zusammenfassung		
13	8 and 12	9

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to March 15, 2017	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.04.2017	
Zeitsegment	2005 – March 15, 2017	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	70
2	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	49
3	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	7
4	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	0
5	(Philadelphia chromosome or Philadelphia chromosome negative).af.	10
6	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma or Leukemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma).af.	7
7	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma or Leukaemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma).af.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	90
Intervention terms		
9	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	1
10	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	1
11	Bispecific antibod*.af.	1
12	9 or 10 or 11	2
Final facet		
13	8 and 12	1

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.03.2017
Suchstrategie	(Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR MT 103 OR AMG103 OR AMG-103 OR AMG 103)
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=%28Blinatumomab+OR+Blincyto*+OR+MT103+OR+MT-103+OR+MT+103+OR+AMG103+OR+AMG-103+OR+AMG+103%29&Search=Search
Treffer	50

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	20.03.2017
Suchstrategie	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR MT 103 OR AMG103 OR AMG-103 OR AMG 103
Link	Nicht verfügbar
Treffer	91 Treffer zu 31 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	20.03.2017
Suchstrategie	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR MT 103 OR AMG103 OR AMG-103 OR AMG 103 OR (Filter: IMP with orphan designation in the indication)
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Blinatumomab+OR+Blincyto*+OR+MT103+OR+MT-103+OR+MT+103+OR+AMG103+OR+AMG-103+OR+AMG+103+&orphanimp=true
Treffer	29

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	23.03.2017
Suchstrategie	?Blinatumomab? (Title) OR ?Blincyto? (Title) OR ?MT103? (Product Name/Code) OR ?MT-103? (Product Name/Code) OR ?MT 103? (Product Name/Code) OR ?AMG103? (Product Name/Code) OR ?AMG-103? (Product Name/Code) OR ?AMG 103? (Product Name/Code)
Link	Nicht verfügbar
Treffer	11

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Es wurden die folgenden im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen:

Tabelle 4-E: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Ph ⁻ r/r B-Vorläufer ALL	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend
2	Intervention	Blinatumomab 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind
5	Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder Meta-Analyse von RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder ohne Vollständigkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder • Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien, oder • Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse
7	Publikationstyp	Vollpublikation zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
8	Publikationssprache	Deutsch und Englisch	Publikationen in anderer Sprache

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde auf RCTs eingeschränkt.

Ref. Nr.	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
1	Byrne und Savani 2016	A7
2	Kobold et al. 2015	A1
3	Litzow 2014	A6
4	Plawny und Ries 2014	A6

1. Byrne M. und Savani B. N. 2016. *The devil is in the T cells: relapsing after haploidentical hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 51 (7), S. 915–918.
2. Kobold S., Duewelling P., Schnurr M. et al. 2015. *Immunotherapy in Tumors*. Deutsches Arzteblatt international 112 (48), S. 809–15.
3. Litzow M. R. 2014. *Antigen-based immunotherapy for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of blinatumomab*. ImmunoTargets and therapy 3, S. 79–89.
4. Plawny L. und Ries F. 2014. *Emerging new anticancer biological therapies in 2013 (haematological malignancies)*. Current Opinion in Oncology 26 (3), S. 363–370.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Es wurden die folgenden im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen:

Tabelle 4-F: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Ph ⁻ r/r B-Vorläufer ALL	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend
2	Intervention	Blinatumomab 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind
5	Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder Meta-Analyse von RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder ohne Vollständigkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder • Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien, oder • Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse
7	Publikationstyp	Vollpublikation zu RCT	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
8	Publikationssprache	Deutsch und Englisch	Publikationen in anderer Sprache

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde auf RCTs eingeschränkt.

Ref. Nr.	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
1	NCT00160342	ClinicalTrials.gov 2008	A1
2	NCT00135395	ClinicalTrials.gov 2010	A1
3	NCT00354159	ClinicalTrials.gov 2012	A1
4	NCT00996580	ClinicalTrials.gov 2013a	A1
5	NCT01415505	ClinicalTrials.gov 2013b	A1
6	NCT00460811	ClinicalTrials.gov 2013c	A1
7	NCT01006798	ClinicalTrials.gov 2013d	A1
8	NCT02095730	ClinicalTrials.gov 2014	A1
9	NCT02025556	ClinicalTrials.gov 2015a	A1
10	NCT02094586	ClinicalTrials.gov 2015b	A1
11	NCT02100631	ClinicalTrials.gov 2015c	A1
12	NCT02021773	ClinicalTrials.gov 2015d	A1
13	NCT00560794	ClinicalTrials.gov 2015e	A2
14; 89	NCT00274742	ClinicalTrials.gov 2015f; WHO ICTRP 2015b	A1
15	NCT02342249	ClinicalTrials.gov 2015g	A1
16	NCT00123201	ClinicalTrials.gov 2015h	A1
17	NCT00520741	ClinicalTrials.gov 2015i	A1
18	NCT02333071	ClinicalTrials.gov 2016a	A1
19	NCT02783651	ClinicalTrials.gov 2016b	A6
20	NCT01466179	ClinicalTrials.gov 2016c	A6
21	NCT01741792	ClinicalTrials.gov 2016d	A1
22	NCT01471782	ClinicalTrials.gov 2016e	A1
23	NCT01207388	ClinicalTrials.gov 2016f	A2
24; 96	NCT02744768	ClinicalTrials.gov 2016g; WHO ICTRP 2016f	A1
25; 111	NCT02187354	ClinicalTrials.gov 2016h; WHO ICTRP 2017m	A1
26; 112	NCT02997761	ClinicalTrials.gov 2016i; WHO ICTRP 2017n	A6
27; 115	NCT02790515	ClinicalTrials.gov 2016j; WHO ICTRP 2017q	A6

Ref. Nr.	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
28; 116	NCT02412306	ClinicalTrials.gov 2016k; WHO ICTRP 2017r	A6
29; 98	NCT02458014	ClinicalTrials.gov 2016l; WHO ICTRP 2016h	A6
30	NCT02212457	ClinicalTrials.gov 2016m	A1
31	NCT02621892	ClinicalTrials.gov 2017a	A1
32; 99	NCT02961881	ClinicalTrials.gov 2017b; WHO ICTRP 2017a	A1
33; 100	NCT02811679	ClinicalTrials.gov 2017c; WHO ICTRP 2017b	A6
34; 103	NCT02143414	ClinicalTrials.gov 2017d; WHO ICTRP 2017e	A6
35; 104	NCT02879695	ClinicalTrials.gov 2017e; WHO ICTRP 2017f	A2
36; 105	NCT03072771	ClinicalTrials.gov 2017f; WHO ICTRP 2017g	A1
37; 106	NCT02101853	ClinicalTrials.gov 2017g; WHO ICTRP 2017h	A6
38; 107	NCT02807883	ClinicalTrials.gov 2017h; WHO ICTRP 2017i	A6
39; 110	NCT02003222	ClinicalTrials.gov 2017i; WHO ICTRP 2017l	A2
40	NCT02432755	ClinicalTrials.gov 2017j	A1
41; 97	NCT02877303	ClinicalTrials.gov 2017k; WHO ICTRP 2016g	A2
42; 113	NCT02568553	ClinicalTrials.gov 2017l; WHO ICTRP 2017o	A1
43	NCT02000427	ClinicalTrials.gov 2017m	A1
44; 114	NCT02393859	ClinicalTrials.gov 2017n; WHO ICTRP 2017p	A1
45	NCT03023878	ClinicalTrials.gov 2017o	A1
46	NCT02585934	ClinicalTrials.gov 2017p	A1
47	NCT02844530	ClinicalTrials.gov 2017q	A6
48	NCT01209286	ClinicalTrials.gov 2017r	A2
49; 117	NCT02910063	ClinicalTrials.gov 2017s; WHO ICTRP 2017s	A1
50	2008-002855-26	EU-Clinical Trials Register 2008a	A1
51	2007-005584-10	EU-Clinical Trials Register 2008b	A1

Ref. Nr.	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
52	2007-004344-78	EU-Clinical Trials Register 2008c	A1
53	2009-012418-38	EU-Clinical Trials Register 2009a	A1
54	2008-007105-36	EU-Clinical Trials Register 2009b	A1
55	2009-014455-68	EU-Clinical Trials Register 2009c	A1
56	2010-021348-16	EU-Clinical Trials Register 2010a	A1
57	2009-012997-11	EU-Clinical Trials Register 2010b	A1
58	2010-022445-20	EU-Clinical Trials Register 2011a	A1
59; 81	2010-024264-18	EU-Clinical Trials Register 2011b; PharmNet.Bund 2011a	A6
60	2010-023032-17	EU-Clinical Trials Register 2011c	A1
61	2011-000212-25	EU-Clinical Trials Register 2012	A1
62	2012-003507-35	EU-Clinical Trials Register 2013a	A1
63	2012-001565-33	EU-Clinical Trials Register 2013b	A1
64; 84	2013-000706-36	EU-Clinical Trials Register 2014a; PharmNet.Bund 2013	A1
65	2013-000604-41	EU-Clinical Trials Register 2014b	A1
66	2013-003400-39	EU-Clinical Trials Register 2014c	A1
67	2014-001204-21	EU-Clinical Trials Register 2014d	A1
68	2014-004827-29	EU-Clinical Trials Register 2015a	A1
69; 85	2014-002476-92	EU-Clinical Trials Register 2015b; PharmNet.Bund 2015a	A1
70	2014-005325-12	EU-Clinical Trials Register 2015c	A1
71	2015-001955-54	EU-Clinical Trials Register 2015d	A1
72; 86	2014-001700-21	EU-Clinical Trials Register 2015e; PharmNet.Bund 2015b	A1

Ref. Nr.	Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
73	2015-005007-86	EU-Clinical Trials Register 2016a	A1
74	2015-004068-13	EU-Clinical Trials Register 2016b	A1
75	2014-004928-21	EU-Clinical Trials Register 2016c	A1
76	2015-001578-17	EU-Clinical Trials Register 2016d	A1
77	2015-003943-20	EU-Clinical Trials Register 2016e	A1
78	2006-006520-19	PharmNet.Bund 2007	A6
79	2010-018314-75	PharmNet.Bund 2010a	A6
80	2009-015989-62	PharmNet.Bund 2010b	A6
82	2011-002257-61	PharmNet.Bund 2011b	A6
83	2011-005781-38	PharmNet.Bund 2012	A1
87	2015-000733-76	PharmNet.Bund 2016	A6
88	EUCTR2006-006520-19-DE	WHO ICTRP 2015a	A6
90	EUCTR2011-005781-38-DE	WHO ICTRP 2015c	A1
91	EUCTR2009-015989-62-DE	WHO ICTRP 2016a	A6
92	EUCTR2010-024264-18-DE	WHO ICTRP 2016b	A6
93	EUCTR2015-000733-76-DE	WHO ICTRP 2016c	A6
94	EUCTR2016-002372-27-HU	WHO ICTRP 2016d	A1
95	EUCTR2013-000706-36-GB	WHO ICTRP 2016e	A1
101	EUCTR2010-018314-75-DE	WHO ICTRP 2017c	A6
102	ACTRN12617000084381	WHO ICTRP 2017d	A2
108	EUCTR2016-002190-35-ES	WHO ICTRP 2017j	A1
109	EUCTR2011-002257-61-DE	WHO ICTRP 2017k	A6

1. ClinicalTrials.gov 2008. *Comparison of Estrogen and Methyltestosterone Combination Treatments for Postmenopausal Hot Flashes: NCT00160342 / S030.2.112 2005-002887-27*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00160342>, abgerufen am: 20.03.2017.
2. ClinicalTrials.gov 2010. *A Phase IIIb Study Comparing Two Boosted Protease Inhibitor-based HAART Regimens in HIV-infected Patients Experiencing Their First Virologic Failure While Receiving an NNRTI-containing HAART Regimen: NCT00160342 / AI424-103*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135395>, abgerufen am: 20.03.2017.

3. ClinicalTrials.gov 2012. *Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients With Chronic Heart Failure (HF) (REDUCEhf): NCT00354159 / 103*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354159>, abgerufen am: 20.03.2017.
4. ClinicalTrials.gov 2013a. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of DR-103 for the Prevention of Pregnancy: NCT00996580 / DR-103-301*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996580>, abgerufen am: 20.03.2017.
5. ClinicalTrials.gov 2013b. *Combination of Nebivolol and Valsartan Given as Free Tablets for Stage 1 or Stage 2 Hypertension: NCT01415505 / NAC-MD-02*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415505>, abgerufen am: 20.03.2017.
6. ClinicalTrials.gov 2013c. *Randomized, Double-blind, Dose-range-finding, Phase 2 Study of Linaclotide Administered to Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation (IBS-C): NCT00460811 / MCP-103-202*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460811>, abgerufen am: 20.03.2017.
7. ClinicalTrials.gov 2013d. *Safety and Immunogenicity of Replication-Competent Adenovirus 4-vectored Vaccine for Avian Influenza H5N1: NCT01006798 / PXVX-H5-103-001*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006798>, abgerufen am: 20.03.2017.
8. ClinicalTrials.gov 2014. *Corneal Cross-Linking Comparing Variables: NCT02095730 / CXL-CHR 1*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095730>, abgerufen am: 20.03.2017.
9. ClinicalTrials.gov 2015a. *A Multicenter Assessment of LBR-101 in High Frequency Episodic Migraine: NCT02025556 / LBR-101-022*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025556>, abgerufen am: 20.03.2017.
10. ClinicalTrials.gov 2015b. *A Phase 3 Lot to Lot Consistency Study of Live Oral Cholera Vaccine, PXVX200 in Healthy Adults: NCT02094586 / PXVX-VC-200-004*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094586>, abgerufen am: 20.03.2017.
11. ClinicalTrials.gov 2015c. *A Study of Live Oral Cholera Vaccine, PXVX200 in Healthy Older Adults: NCT02100631 / PXVX-VC-200-005*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100631>, abgerufen am: 20.03.2017.
12. ClinicalTrials.gov 2015d. *Assessment of LBR-101 In Chronic Migraine: NCT02021773 / LBR-101-021*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021773>, abgerufen am: 20.03.2017.
13. ClinicalTrials.gov 2015e. *Phase II Study of the BiTE® Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT00560794 / MT103-202 2006-006520-19*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560794>, abgerufen am: 20.03.2017.
14. ClinicalTrials.gov 2015f. *Safety Study of the Bispecific T-cell Engager Blinatumomab (MT103) in Patients With Relapsed NHL: NCT00274742 / MT103-104*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274742>, abgerufen am: 20.03.2017.

15. ClinicalTrials.gov 2015g. *Study of Acute Uncomplicated Seasonal Influenza A in Adult Subjects: NCT02342249 / VX14-787-103*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342249>, abgerufen am: 20.03.2017.
16. ClinicalTrials.gov 2015h. *Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronabinol Metered Dose Inhaler (MDI) in Acute Treatment of Migraine Headache: NCT00123201 / S175.2.103*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00123201>, abgerufen am: 20.03.2017.
17. ClinicalTrials.gov 2015i. *Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-onset Seizures: NCT00520741 / SP0902 2007-005439-27*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520741>, abgerufen am: 20.03.2017.
18. ClinicalTrials.gov 2016a. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial With an Open-label Extension: NCT02333071 / BMT-301 Reconnect Study*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333071>, abgerufen am: 20.03.2017.
19. ClinicalTrials.gov 2016b. *An Study of Patients With Ph- Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US: NCT02783651 / 20150253*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783651>, abgerufen am: 20.03.2017.
20. ClinicalTrials.gov 2016c. *Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01466179 / MT103-211 2011-002257-61*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466179>, abgerufen am: 20.03.2017.
21. ClinicalTrials.gov 2016d. *Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): NCT01741792 / MT103-208 2011-005781-38*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741792>, abgerufen am: 20.03.2017.
22. ClinicalTrials.gov 2016e. *Clinical Study With Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01471782 / MT103-205 2010-024264-18*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471782>, abgerufen am: 20.03.2017.
23. ClinicalTrials.gov 2016f. *Confirmatory Phase II Study of Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01207388 / MT103-203*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207388>, abgerufen am: 20.03.2017.
24. ClinicalTrials.gov 2016g. *D-ALBA Frontline Sequential Dasatinib and Blinatumomab in Adult Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02744768 / LAL2116*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744768>, abgerufen am: 20.03.2017.

25. ClinicalTrials.gov 2016h. *Expanded Access Protocol of Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT02187354 / 20130320*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187354>, abgerufen am: 20.03.2017.
26. ClinicalTrials.gov 2016i. *Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02997761 / UCDC#266 NCI-2016-01882 P30CA093373*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761>, abgerufen am: 20.03.2017.
27. ClinicalTrials.gov 2016j. *Provision of TCR?? T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515 / REF2HCT NCI-2016-00812*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790515>, abgerufen am: 20.03.2017.
28. ClinicalTrials.gov 2016k. *Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02412306 / 20130265*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412306>, abgerufen am: 20.03.2017.
29. ClinicalTrials.gov 2016l. *Study of Blinatumomab in Patients With B-cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease: NCT02458014 / 2014-0844 NCI-2015-01547*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458014>, abgerufen am: 20.03.2017.
30. ClinicalTrials.gov 2016m. *Trial to Assess Immunogenicity and Safety of Novartis Meningococcal ABCWY Vaccine as Compared to Meningococcal B Vaccine in Adolescents: NCT02212457 / VI02_15*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212457>, abgerufen am: 20.03.2017.
31. ClinicalTrials.gov 2017a. *A 12-Week Study With a 4-Week Randomized Withdrawal Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenapanor for the Treatment of IBS-C: NCT02621892 / TEN-01-301*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621892>, abgerufen am: 20.03.2017.
32. ClinicalTrials.gov 2017b. *A Phase 1b Open-Label Study Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02961881 / 20140286*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961881>, abgerufen am: 20.03.2017.
33. ClinicalTrials.gov 2017c. *A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02811679 / 16-118*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811679>, abgerufen am: 20.03.2017.
34. ClinicalTrials.gov 2017d. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02143414 / NCI-2014-01047 S1318 SWOG-S1318 U10CA180888*.

- Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143414>, abgerufen am: 20.03.2017.
35. ClinicalTrials.gov 2017e. *Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia: NCT02879695 / NCI-2016-01300 10030 UMICA186691.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879695>, abgerufen am: 20.03.2017.
36. ClinicalTrials.gov 2017f. *Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT03072771 / 16-x431.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072771>, abgerufen am: 20.03.2017.
37. ClinicalTrials.gov 2017g. *Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02101853 / NCI-2014-00631 COG-AALL1331 AALL1331 U10CA180886 U10CA098543.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101853>, abgerufen am: 20.03.2017.
38. ClinicalTrials.gov 2017h. *Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02807883 / 2015-0576 NCI-2016-01182.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807883>, abgerufen am: 20.03.2017.
39. ClinicalTrials.gov 2017i. *Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02003222 / NCI-2013-02229 E1910 ECOG-E1910 PE1910_A08PAMDREW01 U10CA180820 U10CA021115.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003222>, abgerufen am: 20.03.2017.
40. ClinicalTrials.gov 2017j. *Effects of Home-based Mirror Therapy Combined With Task-oriented Training for Patients With Stroke: NCT02432755 / 103-7164A3.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432755>, abgerufen am: 20.03.2017.
41. ClinicalTrials.gov 2017k. *Hyper-CVAD Regimen in Sequential Combination With Blinatumomab as Frontline Therapy for Adults With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia: NCT02877303 / 2014-0845.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877303>, abgerufen am: 20.03.2017.
42. ClinicalTrials.gov 2017l. *Lenalidomide and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02568553 / NCI-2015-01640 PHI-79 9924 P30CA033572 UMICA186644 UMICA186717.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568553>, abgerufen am: 20.03.2017.
43. ClinicalTrials.gov 2017m. *Phase 2 Trial of Blinatumomab in Philadelphia Positive/BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02000427 / 20120216.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000427>, abgerufen am: 20.03.2017.
44. ClinicalTrials.gov 2017n. *Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL: NCT02393859 / 20120215*

- 2014-002476-92. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393859>, abgerufen am: 20.03.2017.
45. ClinicalTrials.gov 2017o. *Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects With Newly Diagnosed High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT03023878 / 20150288 2016-002190-35*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023878>, abgerufen am: 20.03.2017.
46. ClinicalTrials.gov 2017p. *Study Evaluating Intepirdine (RVT-101) in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer's Disease on Donepezil: MINDSET Study: NCT02585934 / RVT-101-3001*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585934>, abgerufen am: 20.03.2017.
47. ClinicalTrials.gov 2017q. *Study Evaluating the Efficacy of 90Yttrium-epratuzumab in Adults With CD22+ Relapsed/Refractory B-ALL: NCT02844530 / RC15_0088*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844530>, abgerufen am: 20.03.2017.
48. ClinicalTrials.gov 2017r. *Study of the BiTE® Blinatumomab (MT103) in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01209286 / MT103-206*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209286>, abgerufen am: 20.03.2017.
49. ClinicalTrials.gov 2017s. *Study to Evaluate Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B-Cell NHL: NCT02910063 / 20150292 2016-002044-16*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910063>, abgerufen am: 20.03.2017.
50. EU-Clinical Trials Register 2008a. *A Multi-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Induction-Design Study to assess the Clinical Effect of Droxidopa in Subjects with Primary Autonomic Failure, Dopamine Beta Hydroxyl.: 2008-002855-26 / Droxidopa-301*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002855-26, abgerufen am: 20.03.2017.
51. EU-Clinical Trials Register 2008b. *A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Single Agent Azacitidine (Vidaza(r)) vs. Single Agent MGCD0103 vs. Azacitidine in Combination With MGCD0103 for the Treatment of Elderly Subjects With Newly.: 2007-005584-10 / 103 PH GL 2007 CL003*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005584-10, abgerufen am: 20.03.2017.
52. EU-Clinical Trials Register 2008c. *Cilengitide in subjects with newly diagnosed glioblastoma multiforme and methylated MGMT gene promoter - a multicenter, open-label, controlled Phase III study, testing cilengitide in combination wi.: 2007-004344-78 / EMD121974-011*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004344-78, abgerufen am: 20.03.2017.
53. EU-Clinical Trials Register 2009a. *A multi-center, randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial of deferasirox in patients with myelodysplastic syndromes (low/int-1 risk) and transfusional iron overload: 2009-012418-38 / C1CL670A2302*.

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012418-38, abgerufen am: 20.03.2017.

54. EU-Clinical Trials Register 2009b. *A Multi-Centre, One Year Open-Label Study to Assess the Long-Term Safety of Droxidopa in Subjects with Primary Autonomic Failure, Dopamine Beta Hydroxylase Deficiency or Non-Diabetic Neuropathy and.: 2008-007105-36 / Droxidopa-304*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007105-36, abgerufen am: 20.03.2017.
55. EU-Clinical Trials Register 2009c. *A randomized phase II multicenter study with a safety run-in to assess the tolerability and efficacy of the addition of oral tosedostat to standard induction therapy in AML and RAEB = 66 years and .: 2009-014455-68 / HOVON103AMLTosedostat*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014455-68, abgerufen am: 20.03.2017.
56. EU-Clinical Trials Register 2010a. *An Open-Label Extension of Study HGT-SAN-055 Evaluating Long Term Safety and Clinical Outcomes of Intrathecal Administration of rhHNS in Patients with Sanfilippo Syndrome Type A (MPS IIIA): 2010-021348-16 / HGT-SAN-067*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021348-16, abgerufen am: 20.03.2017.
57. EU-Clinical Trials Register 2010b. *An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis: 2009-012997-11 / VX08-770-105*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012997-11, abgerufen am: 20.03.2017.
58. EU-Clinical Trials Register 2011a. *A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma: 2010-022445-20 / CA204006*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022445-20, abgerufen am: 20.03.2017.
59. EU-Clinical Trials Register 2011b. *A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patie: 2010-024264-18 / MT103-205*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024264-18, abgerufen am: 20.03.2017.
60. EU-Clinical Trials Register 2011c. *An open-label, multi-center, expanded access study of everolimus in patients with advanced neuroendocrine tumors: 2010-023032-17 / CRAD001K24133*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023032-17, abgerufen am: 20.03.2017.
61. EU-Clinical Trials Register 2012. *An Open-Label Extension of Study HGT-HIT-045 Evaluating Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Intrathecal Idursulfase-IT Administered in Conjunction with Intravenous Elaprase(r) in Pediatric Pati.: 2011-000212-25 / HGT-HIT-046*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000212-25, abgerufen am: 20.03.2017.

62. EU-Clinical Trials Register 2013a. *A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Arm, Multi-Center Study Comparing Tivozanib Hydrochloride In Combination With Paclitaxel Versus Placebo In Combination With Paclitaxel in t.: 2012-003507-35 / AV-951-12-204.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003507-35, abgerufen am: 20.03.2017.
63. EU-Clinical Trials Register 2013b. *An open-label, crossover, interventional Phase IV study to compare the ease of use of tobramycin inhalation powder with tobramycin inhalation solution and nebulized colistimethate for the treatment.: 2012-001565-33 / CTBM100C2403.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001565-33, abgerufen am: 20.03.2017.
64. EU-Clinical Trials Register 2014a. *A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic .: 2013-000706-36 / 20120216.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36, abgerufen am: 20.03.2017.
65. EU-Clinical Trials Register 2014b. *A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo.: 2013-000604-41 / VX12-809-105.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41, abgerufen am: 20.03.2017.
66. EU-Clinical Trials Register 2014c. *A Phase I/II Open Label Study in MPS IIIB Subjects to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics/Efficacy of SBC-103 Administered Intravenously: 2013-003400-39 / NGLU-CL02.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003400-39, abgerufen am: 20.03.2017.
67. EU-Clinical Trials Register 2014d. *An 8 week open-label interventional multicenter study to evaluate the lung clearance index as endpoint for clinical trials in cystic fibrosis patients = 6 years of age, chronically infected with Ps.: 2014-001204-21 / CTBM100CDE02.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001204-21, abgerufen am: 20.03.2017.
68. EU-Clinical Trials Register 2015a. *A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, .: 2014-004827-29 / VX14-661-110.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29, abgerufen am: 20.03.2017.
69. EU-Clinical Trials Register 2015b. *A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Adaptive Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Con.: 2014-002476-92 / 20120215.* Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002476-92, abgerufen am: 20.03.2017.

70. EU-Clinical Trials Register 2015c. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Comparing Once-weekly versus Twice-weekly .: 2014-005325-12 / CFZ014*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005325-12, abgerufen am: 20.03.2017.
71. EU-Clinical Trials Register 2015d. *An open-label extension study of the long-term safety, tolerability and efficacy of drisapersen in subjects with Duchenne Muscular Dystrophy: 2015-001955-54 / BMN-051-302*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001955-54, abgerufen am: 20.03.2017.
72. EU-Clinical Trials Register 2015e. *An Open-Label, Multi-center, Expanded Access Protocol of Blinatumomab for the Treatment of Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia.: 2014-001700-21 / 20130320*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001700-21, abgerufen am: 20.03.2017.
73. EU-Clinical Trials Register 2016a. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1): 2015-005007-86*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86, abgerufen am: 20.03.2017.
74. EU-Clinical Trials Register 2016b. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) in Combination With nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Compared With P.: 2015-004068-13 / HALO-109-301*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004068-13, abgerufen am: 20.03.2017.
75. EU-Clinical Trials Register 2016c. *A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, Phase III study investigating the efficacy and safety of ruxolitinib in Early Myelofibrosis patients with high molecular risk mutations: 2014-004928-21 / CINC424A2353*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004928-21, abgerufen am: 20.03.2017.
76. EU-Clinical Trials Register 2016d. *An Open-label, Multicenter, Single-arm, Phase 4 Study of the Effect of Treatment with Velaglucerase alfa on Bone-related Pathology in Treatment-naïve Patients with Type 1 Gaucher Disease: 2015-001578-17 / SHP-GCB-402*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001578-17, abgerufen am: 20.03.2017.
77. EU-Clinical Trials Register 2016e. *HELP Study(tm): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX 2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE): 2015-003943-20 / DX-2930-03*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003943-20, abgerufen am: 20.03.2017.

78. PharmNet.Bund 2007. *An open-label, multicenter phase II study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of the bi-specific T-cell engager (BiTE) MT103 in patients with minimal residual disease (MRD) of positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): 2006-006520-19. Offene, multizentrische Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) MT103 bei Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) bei positiver B-Zellen-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL).* Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 20.03.2017.
79. PharmNet.Bund 2010a. *A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE(r) antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia: 2010-018314-75. Eine konfirmatorische, multizentrische, einarmige Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des BiTE(r) Antikörpers Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) einer B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie.* Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 20.03.2017.
80. PharmNet.Bund 2010b. *An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE Antibody Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): 2009-015989-62. Offene, multizentrische, exploratorische Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL).* Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 20.03.2017.
81. PharmNet.Bund 2011a. *A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): 2010-024264-18.* Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 20.03.2017.
82. PharmNet.Bund 2011b. *An open label, multicenter, phase II study to evaluate efficacy and safety of the BiTE antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): 2011-002257-61.* Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 20.03.2017.
83. PharmNet.Bund 2012. *An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Blinatumomab in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): 2011-005781-38. Offene, multizentrische, exploratorische Phase 2 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) Blinatumomab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem, diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).* Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 20.03.2017.

84. PharmNet.Bund 2013. *A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study): 2013-000706-36.* Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 20.03.2017.
85. PharmNet.Bund 2015a. *A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Adaptive Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): 2014-002476-92.* Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 20.03.2017.
86. PharmNet.Bund 2015b. *An Open-Label, Multi-center, Expanded Access Protocol of Blinatumomab for the Treatment of Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Rialto Study): 2014-001700-21.* Unverblindete, multizentrische Studie zum erweiterten Zugang zu Blinatumomab zur Behandlung pädiatrischer und jugendlicher Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer akuter lymphatischer B-Vorläufer-Leukämie (B-Vorläufer-ALL) (Rialto-Studie). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 20.03.2017.
87. PharmNet.Bund 2016. *A multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE(r) antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lympho-blastic leukemia (Blast Successor Trial): 2015-000733-76.* Eine multizentrische, einarmige Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des BiTE(r) Antikörpers Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) einer B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie ("Blast" Nachfolge Studie). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 20.03.2017.
88. WHO ICTRP 2015a. *A study to treat adult patients who suffer from a low amount of remaining blood cancer cells after chemotherapy: EUCTR2006-006520-19-DE.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006520-19-DE>, abgerufen am: 20.03.2017.
89. WHO ICTRP 2015b. *Safety Study of the Bispecific T-cell Engager Blinatumomab (MT103) in Patients With Relapsed NHL: NCT00274742.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00274742>, abgerufen am: 20.03.2017.
90. WHO ICTRP 2015c. *Study to investigate the efficacy and safety of the antibody blinatumomab in patients with lymph gland cancer which is rapidly progressing and either is reoccurring or did not respond to any other therapy: EUCTR2011-005781-38-DE.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005781-38-DE>, abgerufen am: 20.03.2017.

91. WHO ICTRP 2016a. *A clinical trial to treat adult patients with a medicine who suffer from acute relapse of their blood cancer after chemotherapy: EUCTR2009-015989-62-DE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015989-62-DE>, abgerufen am: 20.03.2017.
92. WHO ICTRP 2016b. *A Combined Pharmacokinetic, Dose-Finding, Safety and Efficacy Study in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): EUCTR2010-024264-18-DE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024264-18-DE>, abgerufen am: 20.03.2017.
93. WHO ICTRP 2016c. *A study to about blinatumomab for patients with minimal residual disease (MRD) of acute lymphoblastic leukemia: EUCTR2015-000733-76-DE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000733-76-DE>, abgerufen am: 20.03.2017.
94. WHO ICTRP 2016d. *Administration of blinatumomab to one pediatric patient: EUCTR2016-002372-27-HU*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002372-27-HU>, abgerufen am: 20.03.2017.
95. WHO ICTRP 2016e. *Clinical Phase 2 Study to evaluate the efficacy of the bispecific antibody blinatumomab in adult subjects with Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (PH+ ALL) that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: EUCTR2013-000706-36-GB*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000706-36-GB>, abgerufen am: 20.03.2017.
96. WHO ICTRP 2016f. *D-ALBA Frontline Sequential Dasatinib and Blinatumomab in Adult Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02744768*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744768>, abgerufen am: 20.03.2017.
97. WHO ICTRP 2016g. *Hyper-CVAD Regimen in Sequential Combination With Blinatumomab as Frontline Therapy for Adults With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia: NCT02877303*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877303>, abgerufen am: 20.03.2017.
98. WHO ICTRP 2016h. *Study of Blinatumomab in Patients With B-cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease: NCT02458014*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02458014>, abgerufen am: 20.03.2017.
99. WHO ICTRP 2017a. *A Phase 1b Open-Label Study Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02961881*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961881>, abgerufen am: 20.03.2017.

100. WHO ICTRP 2017b. *A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02811679*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811679>, abgerufen am: 20.03.2017.
101. WHO ICTRP 2017c. *A study to treat adult patients with a medicine who suffer from a low amount of remaining blood cancer cells after chemotherapy: EUCTR2010-018314-75-DE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018314-75-DE>, abgerufen am: 20.03.2017.
102. WHO ICTRP 2017d. *BLAM- A phase IIb study of Blinatumomab + Cytarabine (AraC) and Methotrexate in adult B-precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia: ACTRN12617000084381*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000084381>, abgerufen am: 20.03.2017.
103. WHO ICTRP 2017e. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02143414*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143414>, abgerufen am: 20.03.2017.
104. WHO ICTRP 2017f. *Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia: NCT02879695*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879695>, abgerufen am: 20.03.2017.
105. WHO ICTRP 2017g. *Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT03072771*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03072771>, abgerufen am: 20.03.2017.
106. WHO ICTRP 2017h. *Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02101853*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101853>, abgerufen am: 20.03.2017.
107. WHO ICTRP 2017i. *Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02807883*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807883>, abgerufen am: 20.03.2017.
108. WHO ICTRP 2017j. *Clinical phase 2 study to investigate the safety and efficacy of Blinatumomab in adult subjects with newly diagnosed high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after treatment with standard of care R-Chemotherapy: EUCTR2016-*

002190-35-ES. Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002190-35-ES>,
abgerufen am: 20.03.2017.

109. WHO ICTRP 2017k. *Clinical phase II study to evaluate the efficacy and safety of the bispecific antibody blinatumomab (MT103) in adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: EUCTR2011-002257-61-DE*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002257-61-DE>,
abgerufen am: 20.03.2017.

110. WHO ICTRP 2017l. *Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02003222*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003222>, abgerufen am:
20.03.2017.

111. WHO ICTRP 2017m. *Expanded Access Protocol of Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT02187354*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187354>, abgerufen am:
20.03.2017.

112. WHO ICTRP 2017n. *Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02997761*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997761>, abgerufen am:
20.03.2017.

113. WHO ICTRP 2017o. *Lenalidomide and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02568553*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568553>, abgerufen am:
20.03.2017.

114. WHO ICTRP 2017p. *Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL: NCT02393859*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393859>, abgerufen am:
20.03.2017.

115. WHO ICTRP 2017q. *Provision of TCR α d T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02790515>, abgerufen am:
20.03.2017.

116. WHO ICTRP 2017r. *Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02412306*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412306>,
abgerufen am: 20.03.2017.

117. WHO ICTRP 2017s. *Study to Evaluate Safety and Efficacy of Blinatumab in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B-Cell NHL: NCT02910063*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910063>, abgerufen am: 20.03.2017.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-52 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-52 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 00103311

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Studienziel: Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab gegenüber einer Standard of Care (SOC)-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph⁻) rezidivierender / refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).</p> <p>Primäres Studienziel ist die Bewertung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) von Patienten, die mit Blinatumomab (Behandlungsarm 1) oder einer SOC-Salvage-Chemotherapie (Behandlungsarm 2) behandelt werden.</p> <p>Hypothesen: Nullhypothese: Zwischen beiden Behandlungsarmen ergibt sich kein Unterschied bezüglich des OS. versus Alternativhypothese: OS unterscheidet sich in beiden Behandlungsarmen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisierte, offene Studie. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf den Behandlungsarm 1 (Blinatumomab) oder den Behandlungsarm 2 (eine von vier möglichen SOC-Salvage-Chemotherapien) randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen in der Studiendurchführung:</p> <ul style="list-style-type: none"> In den Vereinigten Staaten von Amerika, Mexiko und Deutschland wurden nach der Markteinführung von Blinatumomab das Screening und die Registrierung eingestellt, um die Integrität der Studie zu gewährleisten, indem das Risiko für einen Crossover von einer SOC-Salvage-Chemotherapie zu kommerziell erhältlichem Blinatumomab reduziert wurde. <p>Änderungen im statistischen Analyse-Plan (statistical analysis plan, SAP):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Sensitivitäts-Analyse bezogen auf das Per-Protocol-Set für den primären Endpunkt sowie für die Wirksamkeitsendpunkte wurde aufgrund der geringen Anzahl an wichtigen Protokoll-Abweichungen, die eine Evaluierung der Wirksamkeit beeinflussen könnten, gestrichen. • Für die Zusammenfassung der Baseline-Charakteristiken wurde für Patienten, die randomisiert aber nie behandelt wurden, der Wert als Baseline-Wert definiert, der am nächsten zum und vor dem Datum der Randomisierung lag. <p>Amendment 3 (09. September 2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Voraussetzung für Erhaltungsphase: Der Schwellenwert des Anteils der Blasten im Knochenmark wurde von < 5 % auf ≤ 5 % geändert. • Ausschlusskriterium geändert: Der Zeitraum, in dem Patientinnen nach der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie schwanger werden durften, wurde von drei Monaten auf 24 Stunden verkürzt. • Ausschlusskriterium geändert: Die Anzahl der von Patientinnen zu verwendenden Verhütungsmittel wurde von zwei auf eines reduziert. Zusätzlich wurde bei der Behandlung mit einer Standardchemotherapie bezüglich der Anforderungen zur Verhütung auf die regionalen Fachinformationen / Beipackzettel verwiesen. • Ausschlusskriterien gestrichen: Patienten mit einer schwangeren Partnerin oder einer Partnerin im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, während bzw. nach der laut Protokoll vorgegebenen Therapie zu verhüten. <p>Amendment 4 (20. April 2016):</p> <p>Ergänzung der Definition von unerwünschten Ereignissen: Ein unerwünschtes Ereignis umfasst auch die Verschlechterung eines vorher existierenden Gesundheitszustandes. Eine Verschlechterung gibt einen Hinweis, dass der vorher existierende Gesundheitszustand oder die zugrunde liegende Erkrankung sich in ihrer Schwere, Frequenz und / oder Dauer mehr als erwartet, verstärkt hat und / oder mit signifikant schlechteren Auswirkungen assoziiert wird als erwartet. Ein vorher existierender Gesundheitszustand, der sich nicht mehr als erwartet während der Studie verschlechtert hat, oder der im Zusammenhang mit einer freiwilligen Intervention wie z. B. einem kosmetischen Eingriff oder einer medizinischen Maßnahme während der Studie steht, wird nicht als unerwünschtes Ereignis gewertet.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph⁻) B-Vorläufer ALL, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ refraktär auf die erste Induktionstherapie oder die Salvage-Therapie, ○ im unbehandelten ersten Rezidiv nach einer ersten Remissionsdauer < zwölf Monate, ○ im unbehandelten zweiten oder späteren Rezidiv oder ○ im Rezidiv, unabhängig vom Zeitpunkt, nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT). <ul style="list-style-type: none"> ● Der Patient hat bereits eine intensive Kombinationschemotherapie in Erstbehandlung oder als nachfolgende Salvage-Therapie der ALL erhalten. ● Mehr als 5 % Blasten im Knochenmark. ● Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2. ● Alter ≥ 18 zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung. ● Der Patient hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet, oder sein gesetzlicher Vertreter hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet, wenn der Patient nach Ansicht des Prüfarztes nicht in der Lage war, eine schriftliche Zustimmung zu geben. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anamnestisch bekannte Malignität außer ALL innerhalb von fünf Jahren vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie mit Ausnahme von: <ul style="list-style-type: none"> ○ kurativ behandelte Malignität und keine bekannte aktive Erkrankung innerhalb von fünf Jahren vor Studienbeginn und mit einem geringen Rezidivrisiko nach Meinung des behandelnden Arztes, ○ adäquat behandelte Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Nachweis der Erkrankung, ○ adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne Nachweis der Erkrankung, ○ adäquat behandeltes duktales Mammakarzinom in situ ohne Nachweis der Erkrankung, ○ intraepitheliale Neoplasie der Prostata ohne Nachweis eines Prostatakarzinoms. ● Diagnostizierte Burkitt-Leukämie nach WHO-Klassifikation. ● Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), wie Epilepsie, Krampfanfall in der Kindheit oder im Erwachsenenalter, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom oder Psychose. Ausnahme: eine anamnestisch bekannte Leukämie mit ZNS-Befall und intrathekaler Therapie. ● Aktive ALL im ZNS (bestätigt durch Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid, CSF) oder in den Testikeln (ohne klinisches Zeichen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Isolierte extramedulläre Erkrankung. • Bestehende Autoimmunerkrankung oder anamnestisch bekannte Autoimmunerkrankung mit potenzieller ZNS-Beteiligung. • Autologe HSZT innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Allogene HSZT innerhalb von zwölf Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Jede aktive akute Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), Grad 2 bis 4 gemäß der Glucksberg-Kriterien, oder jede aktive chronische GvHD, die eine systemische Behandlung erfordert. • Jede systemische Therapie gegen GvHD innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Bekannte Ausschlusskriterien bzgl. der SOC-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes (laut Packungsbeilage). • Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie (die intrathekale Chemotherapie und Dexamethason sind erlaubt bis zum Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie). Hinzu kommen alle Patienten, deren Organtoxizität (außer hämatologisch) von einer vorherigen ALL Behandlung sich nicht bis auf CTCAE-Grad 1 verbessert hat. • Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Immuntherapie (z. B. Rituximab) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Patient hat zuvor eine Anti-CD 19-Therapie erhalten. • Abnorme Laborwerte entsprechend der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspartataminotransferase (AST) bzw. Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und / oder Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) und / oder Alkalische Phosphatase (ALP) \geq dem 5-fachen der oberen Grenze des Normalwerts (upper limit of normal, ULN) ○ Gesamtbilirubin (TBL) \geq dem 1,5-fachen des ULN (sofern nicht im Zusammenhang mit Gilbert- oder Meulengracht-Erkrankung) ○ Kreatinin \geq dem 1,5-fachen des ULN oder eine (berechnete) Kreatinin-Clearance $<$ 60 ml/min • Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis-C-Virus (anti-HCV positiv).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Patientin oder Patientin, die innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie schwanger werden könnte. • Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine hocheffektive Verhütungsmethode während der laut Protokoll vorgegebenen Therapie und über 24 Stunden nach der letzten Dosis anzuwenden. • Gleichzeitige Behandlung in einer anderen experimentellen Studie (mit einem Medizinprodukt oder Arzneimittel) oder weniger als 30 Tage seit Behandlungsende in einer solchen Studie. Dreißig Tage werden vom Tag 1 der laut Protokoll vorgegebenen Therapie berechnet. • Andere experimentelle Behandlungen während der Teilnahme an dieser Studie. • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline, eines der während der Studie verabreichten Produkte oder einen der Inhaltsstoffe. • Erneute Randomisierung in diese Studie oder vorhergehende Behandlung mit Blinatumomab. • Bestehende Zweifel beim Prüfarzt, dass der Patient alle im Protokoll vorgesehenen Studienvisiten, einschließlich der Nachbeobachtungen, würde wahrnehmen und / oder alle erforderlichen Studienprozeduren würde durchführen können. <p>Anamnestisch bekannte oder Hinweis auf eine klinisch signifikante Gesundheitsstörung oder Erkrankung (mit Ausnahme der bereits genannten und somit ausgeschlossenen), die nach der Auffassung des Prüfarztes oder Mediziners von Amgen, falls konsultiert, ein Risiko für die Sicherheit des Patienten darstellen oder die Studiendurchführung beeinträchtigen könnte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 101 Studienzentren in 21 Ländern und fünf Kontinenten (Asien, Australien, Europa, Latein- und Nordamerika) durchgeführt. Sponsor der Studie war Amgen Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungsarm 1: Blinatumomab als kontinuierliche intravenöse (i.v.) Infusion.</p> <p>Ein Zyklus hatte eine Dauer von sechs Wochen. In Woche 1 bis 4 wurde Blinatumomab über eine intravenöse Dauerinfusion appliziert. Es folgten zwei behandlungsfreie Wochen in der Induktions- und Konsolidierungsphase und acht behandlungsfreie Wochen in der Erhaltungsphase.</p> <p>Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Induktionszyklus: Tag 1 bis 7: 9 µg/Tag. Tag 8 bis 29: 28 µg/Tag. • Alle anschließenden Zyklen (zweiter Induktionszyklus, Konsolidierungszyklus, Erhaltungszyklus): Tag 1 bis 29: 28 µg/Tag.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Während der Screeningphase und bis zu Tag 1 des ersten Behandlungszyklus konnte Dexamethason 10 mg/m²/Tag oral oder i.v. (max. 24 mg/Tag) verabreicht werden (verpflichtend für Patienten mit einem Blastenanteil > 50 % oder Blasten im peripheren Blut \geq 15.000/μl). Alle Patienten erhielten Dexamethason 20 mg i.v. eine Stunde vor Beginn jedes Behandlungszyklus.</p> <p>Behandlungsarm 2: SOC-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.</p> <p>Es lag im Ermessen des untersuchenden Arztes, eines von vier verschiedenen Chemotherapieregimes auszuwählen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FLAG \pm Anthracyclin-basierte Therapie (z. B. Idarubicin 10 mg/m² am Tag 1 und 3; Fludarabin 30 mg/m² am Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m² am Tag 1 bis 5. <ul style="list-style-type: none"> o Dosisanpassung bei Patienten > 60 Jahre: Idarubicin 5 mg/m² am Tag 1 und 3; Fludarabin 20 mg/m² am Tag 1 bis 5; Cytarabin 1 g/m² am Tag 1 bis 5). 2. HiDAC-basierte Therapie mit Cytarabin \geq 1 g/m²/Tag \pm Anthracyclin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, z. B. native E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien. 3. Hochdosis-Methotrexat (HDMTX)-basierte Therapie (z. B. MTX 500 mg/m² bis 3 g/m² (Infusionsdauer bis zu 24 Stunden) in Kombination mit anderen Wirkstoffen, z. B. nativer E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien. 4. Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage oder Clofarabin basierte Therapie mit: Clofarabin \geq 20 mg/m²/Tag bis zu fünf Tage. <p>Nach Initiierung sollte das Regime der SOC-Salvage-Chemotherapie nicht verändert werden. Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnten Dosismodifikationen erforderlich werden. Mit Veränderung des Therapieregimes waren die Kriterien eines Behandlungsabbruchs erfüllt. In diesem Fall sollte der Patient die Sicherheitsnachbeobachtung durchführen und während der anschließenden Langzeit-Nachbeobachtungsphase weiter überwacht werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) <p>Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der kompletten Remission (complete remission, CR) innerhalb von zwei Behandlungszyklen. • Rate der CR / CRh mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery, CRh) / CRi mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (complete remission with incomplete

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hematological recovery, CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS). • Dauer der CR. • Dauer der CR / CRh / CRi. • Remission der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) innerhalb von zwei Behandlungszyklen. • Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität (quality of life, QoL). • Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale (ALLSS) Score. • AlloHSZT mit oder ohne Behandlung mit Blinatumomab. <p>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE). • 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT. • Inzidenz von Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung. • Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter. <p>Definition der wichtigsten Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung. • CR ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 5 % Blasten im Knochenmark. ○ Kein Nachweis einer Erkrankung. ○ Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 100.000 pro µl und absolute Neutrophilenzahl (ANC) > 1.000 pro µl). ○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung. • CRh ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 5 % Blasten im Knochenmark. ○ Kein Nachweis einer Erkrankung. ○ Partielle Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 50.000 pro µl und ANC > 500 pro µl). ○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung. • CRi ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 5 % Blasten im Knochenmark. ○ Kein Nachweis einer Erkrankung. ○ Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 100.000 pro µl oder ANC > 1.000 pro µl).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung. ● EFS ist 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. ● MRD-Remission ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ MRD-Wert < 10⁻⁴. ○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung mittels Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) oder Durchflusszytometrie. ● QoL ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dauer ab Baseline bis zu einer Abnahme um zehn Punkte des allgemeinen Gesundheitszustandes und der QoL-Skala anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat. ○ Dauer ab Baseline bis zu einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte der einzelnen Symptom- bzw. Funktionskalen anhand des EORTC QLQ-C30 oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat. ○ Mittlere Veränderung ab Baseline anhand des EORTC QLQ-C30. ○ Erhebung am Tag 1, (Tag 8), Tag 15, am Ende des Behandlungszyklus und der Sicherheitsnachuntersuchung mittels Fragebogen. ● ALLSS-Score ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dauer ab Baseline bis zum Eintreten einer Abnahme in mindestens eine Kategorie der einzelnen Symptomskalen oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat. ○ Dauer ab Baseline bis zu einer Abnahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung des ALLSS-Gesamtscores (Summe der Einzelwertungen) zu Baseline oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat. ○ Mittlere Veränderung ab Baseline anhand des ALLSS-Gesamtscores und der Symptomskalen. Erhebung am Tag 1, Tag 8, Tag 15, am Ende des Behandlungszyklus und der Sicherheitsnachuntersuchung mittels Fragebogen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung beruhte auf der Annahme, dass für eine Power von annähernd 85 % im zweiseitigen Log-Rank-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Test mit einem Gesamt-alpha von 0,05, bei einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 und einer angenommenen Hazard Ratio (HR) von 0,70, im Full-Analysis-Set (FAS) 330 Todesfälle beobachtet werden müssen.</p> <p>Um 330 Todesfälle beobachten zu können, sollten etwa 400 Patienten randomisiert werden. Zusätzlich wurden folgende Annahmen zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein medianes OS von 4,2 Monaten in der Kontrollgruppe, • eine über 25 Monate gestaffelte Rekrutierungsphase (8 % der gesamten Patientenrekrutierung in den Monaten 1 bis 7, 22 % in den Monaten 8 bis 14 und 70 % in den Monaten 15 bis 25), • eine siebenmonatige Nachbeobachtungsphase nach Aufnahme des letzten Patienten, • eine Abbruchrate von 10 % im Laufe der 32-monatigen Studiendauer. <p>Für 300 in der Studie beobachtete Todesfälle wurde die Power mit annähernd 80 % berechnet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden zwei formale Zwischenanalysen zur Beurteilung des Gesamtüberlebens (OS) geplant, die erste Untersuchung nach dem Auftreten von 50 % (n=165) der antizipierten Todesereignisse und die zweite Untersuchung nach 75 % (n=248) der insgesamt 330 erwarteten Todesfälle.</p> <p>Test auf frühzeitigen Nachweis der Überlegenheit von Blinatumomab:</p> <p>Unter der Voraussetzung, dass zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen exakt 50 % bzw. 75 % der Todesfälle aufgetreten waren, konnte die Studie vorzeitig beendet werden, sofern der p-Wert 0,0031 in der ersten Zwischenanalyse bzw. 0,0183 in der zweiten Zwischenanalyse unterschritt. Die genannten Bedingungen für eine vorzeitige Beendigung aufgrund von Überlegenheit und belegter Wirksamkeit basierten auf der alpha-Spending-Funktion von O'Brien-Fleming. Der entsprechende, kritische p-Wert für die Primäranalyse (finale Auswertung) betrug 0,044.</p> <p>Test für vorzeitigen Abbruch im Rahmen der Futility-Analyse:</p> <p>Unter der Voraussetzung, dass zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen exakt 50 % bzw. 75 % der Todesfälle aufgetreten waren, konnte die Studie vorzeitig beendet werden, sofern das HR 0,995 in der ersten Zwischenanalyse bzw. 0,878 in der zweiten Zwischenanalyse überschritt. Die Berechnung der genannten Grenzwerte der Futility-Analyse basierte auf nicht gebundenen Grenzen der beta-Spending-Funktion von Pampallona-Tsiatis (1994) mit einem Formparameter von -0,5 in East 5.3.</p> <p>Die Studie konnte auch aufgrund von Sicherheitsbedenken frühzeitig beendet werden.</p> <p>Ein externes unabhängiges Datenüberwachungskomitee (DMC) überwachte die Zwischenanalysen und beurteilte die Sicherheit in regelmäßigen Abständen von sechs Monaten im Studienverlauf.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert und im Verhältnis 2:1 entweder für die Behandlung mit Blinatumomab oder mit einer SOC-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen erfolgte zentral durch ein IVRS. Die ins IVRS eingegebenen Patientendaten wurden per Fax oder Email bestätigt, und jedem Patienten wurde eine spezifische Randomisierungsnummer zugeordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte im Prüfzentrum, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensätze: <ul style="list-style-type: none"> • Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle randomisierten Patienten. • Das Sicherheits-Analyse-Set (Safety Analysis Set, SAS) umfasste alle randomisierten Patienten, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden.</p> <p>Hierarchisches Testen: Um das Signifikanzniveau von 0,05 zu erhalten, wurden die statistischen Tests der primären und wichtigen sekundären Endpunkte für die Primäranalyse in hierarchischer Reihenfolge strukturiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunächst wurde das OS getestet. • Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber der SOC-Salvage-Chemotherapie bezüglich des OS wurde daraufhin CR getestet. • Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab bezüglich der CR wurde CR / CRh / CRi getestet. • Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab bezüglich der CR / CRh / CRi wurde EFS getestet. <p>In der Zwischenanalyse wurden Signifikanztests für die wichtigen sekundären Endpunkte als deskriptiv betrachtet. Für alle weiteren Endpunkte wurden Signifikanztests, sofern sie durchgeführt wurden, als deskriptiv betrachtet.</p> <p>Alle statistischen Tests beziehen sich auf den Vergleich der beiden Studienarme, also auf Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit einer SOC-Salvage-Chemotherapie behandelt wurden.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts: Gesamtüberleben (OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: FAS. • Test und untersuchte Parameter: • Zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zur Bewertung der Überlegenheit von Blinatumomab hinsichtlich des OS. • HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells (Stratifizierungsfaktoren siehe 8 b). • Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt mithilfe der Kaplan-Meier-(KM)-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster. <p>Analyse der sekundären Endpunkte: Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen, Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen, MRD-Remission, Patientenanteil mit alloHSZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: FAS. • Test und untersuchte Parameter:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (siehe 8 b) zur Untersuchung der Überlegenheit von Blinatumomab. • Anteile in verschiedenen Behandlungsarmen zusammengefasst mithilfe eines exakten binomialen 95 %-KI. • Umgang mit fehlenden Werten: Patienten mit fehlenden post-baseline Erkrankungsbeurteilungen wurden betrachtet als hätten sie keine CR bzw. MRD-Remission erreicht. <p>Ereignisfreies Überleben (EFS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: FAS. • Test und untersuchte Parameter: Analog zu OS untersucht. • Zur Vermeidung eines Verzerrungspotentials durch die unterschiedliche Dauer der Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen wurde die Dauer bis zu einem Ereignis dem Zeitpunkt einer Erkrankungsbeurteilung zugeordnet. <p>Dauer der CR, Dauer der CR / CRh / CRi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: Patienten aus dem FAS, die eine CR bzw. CR / CRh / CRi erreicht hatten. • Test und untersuchte Parameter: • Remissionswahrscheinlichkeit geschätzt mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster. <p>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: SAS. • Kodierung der UE: Die Kodierung der UE erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.0 oder höher. • Untersuchte Parameter: • Die Inzidenz der UE wurde für jeden Behandlungsarm deskriptiv zusammengefasst und entsprechend der Kodierung tabellarisch dargestellt. • Die 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT wurde über das OS ab dem Zeitpunkt der alloHSZT bestimmt und mithilfe des KM-Anteils am Tag 100, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster analysiert. • Die Inzidenz und der Prozentsatz der Patienten mit einer Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung zu jedem Zeitpunkt wurden tabellarisch dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter wurden zu ausgewählten Zeitpunkten zusammengefasst. <p>Analyse der QoL Endpunkte: Allgemeiner Gesundheitszustand QoL, ALLSS Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: EORTC QLQ-C30 Analyse-Set bzw. ALLSS Analyse-Set • Test und untersuchte Parameter: • Zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zur Bewertung der Überlegenheit von Blinatumomab • HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells (Stratifizierungsfaktoren siehe 8 b). • Wahrscheinlichkeit für eine Abnahme der Skalen mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster. • Mittlere Veränderung im Zyklus 1 zwischen Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm wurde anhand eines Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) ermittelt. Fehlende Werte wurden imputiert, unter der Annahme, dass sie zufällig fehlend sind (missing at random, MAR).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (OS) und wichtige sekundäre Endpunkte wurden anhand von acht Strata durch die Kombination der Stratifizierungsfaktoren Alter, vorangegangene Salvage-Therapie und vorangegangene alloHSZT (z.B. Alter < 35 Jahre, vorangegangene Salvagetherapie und vorangegangene alloHSZT) sowie in jeder Kategorie der Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Weitere Subgruppenanalysen wurden anhand folgender Subgruppenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (Kategorien basierend auf den Daten. Ethnien mit weniger als 5 % der gesamten eingeschlossenen Patienten werden zusammengefasst) • Alternative Altersgruppeneinteilungen (< 35 Jahre vs. 35 bis 54 Jahre vs. 55 bis 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Anzahl der vorangegangenen Salvage-Therapien (0 vs. 1 vs. ≥ 2) • Anzahl der vorangegangenen Salvage-Therapien bei Patienten ohne vorangegangene alloHSZT (0 vs. 1 vs. ≥ 2) • R/R-Status, sofern adäquate Daten zum Rückfall verfügbar sind (primär refraktär oder eine vorangegangene Remission vs. ≥ 2 vorangegangene Remissionen) • R/R-Status, sofern adäquate Daten zum Rückfall verfügbar sind, bei Patienten ohne vorangegangene alloHSZT (primär

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>refraktär oder eine vorangegangene Remission vs. ≥ 2 vorangegangene Remissionen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) ($< 50\%$ vs. $\geq 50\%$) • Thrombozyten zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) (< 50.000 pro μl vs. 50.000 bis 100.000 pro μl vs. > 100.000 pro μl) • Beabsichtigte SOC-Salvage-Chemotherapie • CD20-Status (positiv vs. negativ) • CD22-Status (positiv vs. negativ) • Region (USA vs. Europa vs. andere Regionen weltweit). <p>Für die Durchführung der Subgruppenanalysen wurde unter anderem ein Cox-Regressions-Modell angewendet, welches die Interaktion von Behandlung und Subgruppe testete. Mit einem p-Wert für die Interaktion $< 0,10$ wird auf einen inkonsistenten Behandlungseffekt geschlossen.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-10 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=405</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab: N=271 • SOC-Salvage-Chemotherapie: N=134 <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=376</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab: N=267 • SOC-Salvage-Chemotherapie: N=109 <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums OS berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N=405</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab: N=271 • SOC-Salvage-Chemotherapie: N=134
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Blinatumomab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=0 (0 %) • Patientenwunsch abubrechen: n=1 (0,4 %) • Tod: n=2 (0,7 %) • Protokoll spezifische Kriterien: n=1 (0,4 %) <p>SOC-Salvage-Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=2 (1,5 %) • Patientenwunsch abubrechen: n=22 (16,4 %) • Tod: n=1 (0,7 %) • Protokoll spezifische Kriterien: n=0 (0 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie dauerte vom 03.01.2014 (Registrierung des ersten Patienten) bis zum 04.01.2016 an. Die Studie beinhaltete eine maximal dreiwöchige Screeningphase, eine Behandlungsphase mit einer von der Anzahl der Therapiezyklen abhängigen Dauer, eine Sicherheitsnachbeobachtung 30 (\pm 3) Tage nach der letzten Dosierung sowie eine Langzeit-Nachbeobachtungsphase, während der der Erkrankungsstatus der Patienten alle drei Monate (\pm 2 Wochen) via Klinikbesuch oder Telefonkontakt überprüft wurde. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase sollte enden, wenn wenigstens 300 Todesfälle aufgetreten waren oder zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten bei 300 bis 329 angegebenen Todesfällen oder 300 Todesfälle angegeben waren und die langfristige Sicherheitsnachbeobachtung über zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten andauerte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Primäranalyse wurde aufgrund einer positiven Zwischenanalyse ausgelöst, nachdem insgesamt 248 (75 %) von 330 Todesfällen beobachtet worden waren und der Test auf statistische Signifikanz für das OS mit $p=0,011$ gegenüber dem vorgegebenen Schwellenwert von $p=0,0183$ ein besseres Ergebnis gezeigt hatte. Die vorzeitige Beendigung der Studie erfolgte nach Empfehlung des DMC am 28.01.2016.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

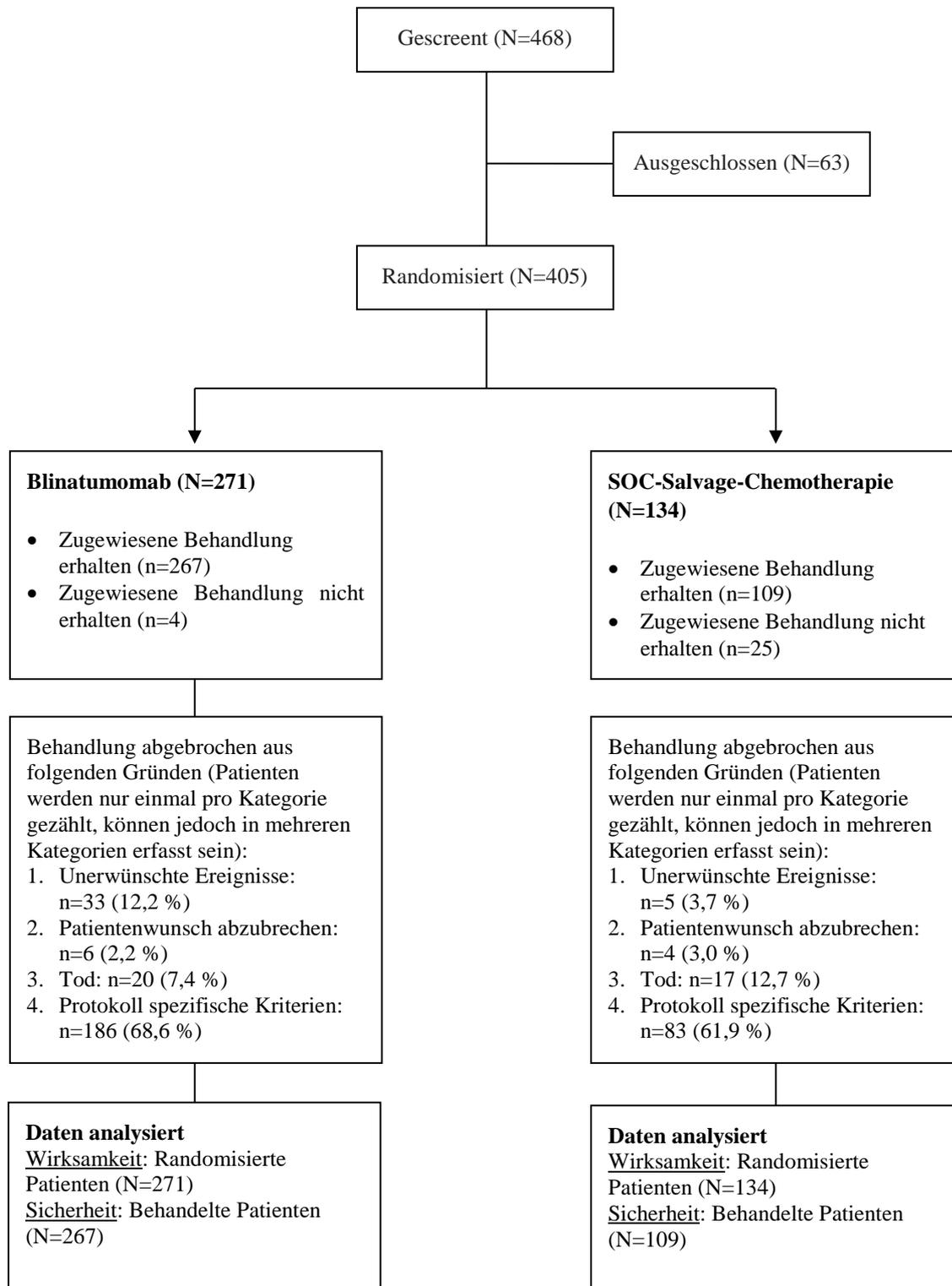


Abbildung 4-10: Flow-Chart der Patienten in der Studie 00103311 (TOWER)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 00103311(TOWER)

Studie: 00103311(TOWER)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report for Study 00103311 Data on File: Clinical Study Report, 00103311 (Amgen 2016)	A
Protocol 00103311 – A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Data on File: Protocol 00103311 vom 09.09.2015 (Amgen 2015)	B

1. Amgen 2015. *Protocol 00103311 – A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*,
2. Amgen 2016. *Studienbericht Studie 00103311 (TOWER): A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). Data on file.*

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Zuteilung der Randomisierungsnummern wurde durch ein zentrales unabhängiges interaktives sprachbasiertes Dialogsystem (IVRS) durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung von Patienten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da die Darstellung der Ergebnisse nicht unterlassen worden ist, nicht mehr oder weniger detailliert, und nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgte.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene ist als niedrig eingestuft. Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt und i. d. R. ein herausragendes Therapieziel. Weitere Verzerrungspotenziale liegen für die Studie nicht vor, da grundlegende Kriterien wie adäquate Randomisierungsmethoden erfüllt sind. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das Full-Analysis-Set (FAS) berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts OS, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts OS durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die

Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Komplette Remission (CR / CRh / CRi)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das FAS berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Minimalen Resterkrankung (MRD) Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das FAS berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität (Symptome)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das EORTC QLQ-C30 und ALLSS Analyse-Set berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten im FAS ein, die randomisiert wurden, die Baseline-Werte und mindestens eine post-baseline Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 bzw. des Gesamtscores aus ALLSS hatten. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 und ALLSS Fragebogen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Morbidität (Symptome).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Morbidität (Symptome) durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten (FAS) mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 bzw. der Gesamtscores aus ALLSS umfasste, aufgenommen wurden. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ C30 und ALLSS Fragebogen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Morbidität (Symptome) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das EORTC QLQ-C30 Analyse-Set berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten im FAS ein, die randomisiert wurden, die Baseline-Werte und mindestens eine post-baseline Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 hatten. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30

Fragebogen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Lebensqualität.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Lebensqualität durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten (FAS) mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 umfasste, aufgenommen wurden. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Lebensqualität als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das Sicherheits-Analyse-Set (SAS) berücksichtigt. Dies schließt alle randomisierten Patienten ein, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden. Laut Studienunterlagen sind Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten so detailliert beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der sicherheitsrelevanten Endpunkte.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der sicherheitsrelevanten Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da laut Studienunterlagen Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten so detailliert beschrieben sind, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der sicherheitsrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
