

**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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik .....	23
4.2.1 Fragestellung .....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	26
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	50
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	52
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	56
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	57
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	59
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	60
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	60

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	61
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	61
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	61
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	62
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	64
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	64
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	64
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	65
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	66
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	66
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	67
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	67
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	67
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	68
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	69
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	70
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	73
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	73
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	83
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	84
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen .....	84
4.3.2.3.3.2	Komplette Remission (CR / CRh) – weitere Untersuchungen.....	87
4.3.2.3.3.3	Chance auf Heilung („bridge to transplant“) – weitere Untersuchungen .....	93
4.3.2.3.3.4	MRD-Ansprechrates (MRD-Negativität) – weitere Untersuchungen .....	98
4.3.2.3.3.5	Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) – weitere Untersuchungen .....	101
4.3.2.3.3.6	Sicherheitsrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen .....	104
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	111
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	145
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	150
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	150
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	151
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	162
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	162
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	162
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	162
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	163

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	163
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	165
4.7	Referenzliste.....	166
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>172</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>177</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>179</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>183</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>197</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>216</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen .....	17
Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studien MT103-211 und 20120310 .....	31
Tabelle 4-5: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab .....	33
Tabelle 4-6: Subgruppenmerkmale der Studie MT103-211 .....	45
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	61
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	62
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	63
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	63

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	65
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	66
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	66
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-30: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen .....	83
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen.....	84
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen .....	85
Tabelle 4-37: Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen.....	85
Tabelle 4-38: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Ansprechen, bestimmt zum Zeitpunkt Tag 36 und Tag 77 (Landmark-Analyse) – weitere Untersuchungen .....	87
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts CR / CRh – weitere Untersuchungen .....	88
Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte des Endpunkts CR / CRh – weitere Untersuchungen .....	89
Tabelle 4-41: Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab bzw. Rate der CRsg unter Salvage-Therapie – weitere Untersuchungen.....	90
Tabelle 4-42: Rate eines blastenfreien hypoplastischen oder aplastischen Knochenmarks und Dauer bis zur CR / CRh – weitere Untersuchungen.....	91
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Chance auf Heilung (“bridge to transplant“) – weitere Untersuchungen .....	93
Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte des Endpunkts Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden – weitere Untersuchungen.....	94
Tabelle 4-45: Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach Behandlung transplantiert wurden – weitere Untersuchungen .....	95

Tabelle 4-46: Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden, stratifiziert nach Dauer von CR / CRh bis HSZT – weitere Untersuchung.....	96
Tabelle 4-47: 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT – weitere Untersuchungen .....	97
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts MRD-Ansprechrates (MRD-Negativität) – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte des Endpunkts MRD-Ansprechrates (MRD-Negativität) – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-50: MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-51: Erstmaliges MRD-Ansprechen je Zyklus – weitere Untersuchungen .....	101
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) – weitere Untersuchungen .....	102
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte des Endpunkts Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) – weitere Untersuchungen .....	102
Tabelle 4-54: Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) – weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-55: Operationalisierung der sicherheitsrelevanten Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte der sicherheitsrelevanten Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-57: Sicherheitsrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	107
Tabelle 4-58: UE von besonderem Interesse – neurologische Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-59: UE von besonderem Interesse – Infektion – weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-60: UE von besonderem Interesse – Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) – weitere Untersuchungen.....	109
Tabelle 4-61: UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – weitere Untersuchungen.....	109
Tabelle 4-62: UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom (TLS) – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-63: UE von besonderem Interesse – Medikationsfehler – weitere Untersuchungen.....	111
Tabelle 4-64: Subgruppenanalyse des medianen OS .....	113
Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse der medianen Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Patienten mit CR / CRh) – weitere Untersuchungen .....	143
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien MT103-211 und 20120310 ...	147
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen .....	154
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	162

Tabelle 4-69: Liste der eingeschlossenen Studien ..... 165  
Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT103-211..... 198  
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120310 ..... 208  
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für  
Studie MT103-211 ..... 217

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	59
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Abbildung 4-4: Studienschema der Studie MT103-211 .....	81
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im PAS (Studie MT103-211).....	86
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer bis zur CR / CRh bei Patienten im PAS (Studie MT103-211).....	92
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer bis zur CR bei Patienten im PAS (Studie MT103-211).....	92
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT bei Patienten im PAS (Studie MT103-211) .....	98
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv bei Patienten im PAS (Studie MT103-211) .....	104
Abbildung 4-10: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1).....	116
Abbildung 4-11: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2).....	117
Abbildung 4-12: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1).....	119
Abbildung 4-13: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2).....	120
Abbildung 4-14: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR während des gesamten Studienzeitraums (Teil 1) .....	122
Abbildung 4-15: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR während des gesamten Studienzeitraums (Teil 2) .....	123
Abbildung 4-16: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1).....	125
Abbildung 4-17: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2).....	126
Abbildung 4-18: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1) .....	128
Abbildung 4-19: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2) .....	129

Abbildung 4-20: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1).....	131
Abbildung 4-21: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2).....	132
Abbildung 4-22: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrates bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1).....	134
Abbildung 4-23: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrates bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2).....	135
Abbildung 4-24: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen) (Teil 1).....	137
Abbildung 4-25: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen) (Teil 2).....	138
Abbildung 4-26: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen) (Teil 1).....	140
Abbildung 4-27: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen) (Teil 2).....	141
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im PAS (Studie MT103-211). 155	
Abbildung 4-29: Extrapolierte Analyse des Gesamtüberlebens (OS) unter Blinatumomab-Behandlung und Gesamtüberleben unter Salvage-Therapie (SOC).....	156
Abbildung 4-30: Gesamtüberleben (OS) unter Blinatumomab-Behandlung bei Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL.....	157
Abbildung 4-31: Flow Chart für die Studie MT103-211.....	207
Abbildung 4-32: Flow Chart für die Studie 20120310.....	215

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
BiTE <sup>®</sup>	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)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery)
CRsg	Komplette Remission laut Studiengruppen / -zentren (complete remission as defined by the study groups / sites)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Wiederherstellung (complete response incomplete)
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenerholung (complete response without platelet recovery)
CRS	Zytokinfreisetzungs-Syndrom (cytokine release syndrome)
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CTC	Allgemeine Toxizitätskriterien (common terminology criteria)
CTM	Klinische Prüfmedikation (clinical trial material)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DMC	Data Monitoring Committee
EAC	Endpoint Assessment Committee
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Efficacy Set
EU	Europäische Union
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GCP	Good Clinical Practice
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i.v.	intravenös
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
n.a.	Nicht angegeben
n.b.	Nicht bestimmbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PAS	Primäres Analyse-Set (primary analysis set)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Ph	Philadelphia Chromosom
PPS	Per Protocol Set
PT	MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term)
RCT	Randomized Controlled Trial
RFS	Rezidivfreies Überleben (relapse-free survival)
r/r	Rezidivierter oder refraktärer
SGB	Sozialgesetzbuch
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (upper limit of the normal range)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZNS	Zentralnervensystem (central nervous system)
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<sup>-</sup>) rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase II Studie (Zulassungsstudie) und einer retrospektiven Kohortenstudie (*Studientypen*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität 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 Abs. 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). Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab erfolgt daher auf der Basis der einarmigen, offenen Phase II Studie MT103-211 (Zulassungsstudie). Die retrospektive Kohortenstudie 20130310 wurde herangezogen, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich zu bisher angewandten Salvage-Chemotherapieregimen beurteilen zu können.

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die in Tabelle 4-1 dargestellten Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene mit Ph <sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL
E2	Intervention	Blinatumomab 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
E4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte / validen Surrogate aus Abschnitt 4.2.5.2
E5	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterium		Details
A1	Studientyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fallserien, tierexperimentelle Studien</li> <li>Interventionelle Studien oder Beobachtungsstudien ohne vorliegende Ergebnisse</li> </ul>
A2	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Publikationssprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
ALL: Akute lymphatische Leukämie; Ph <sup>-</sup> : Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert / refraktär		

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

Das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ist methodisch nicht bestimmbar, da es sich um eine einarmige Studie (MT103-211) handelt.

Die Darstellung der eingeschlossenen Zulassungsstudie (MT103-211) erfolgte gemäß den Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs Statement (TREND-Statement) (Items 1 bis 22 sowie TREND-Flow-Chart). Die Darstellung der retrospektiven Kohortenstudie erfolgte gemäß den Anforderungen des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement (STROBE-Statement) (Items 1 bis 22 sowie STROBE-Flow-Chart).

Für beide Studien wurden wesentliche demografische sowie krankheitsspezifische Patientencharakteristika beschrieben.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine offene, einarmige Studie MT103-211 und eine retrospektive Kohortenstudie 20120310 zur Verfügung standen. Aufgrund der unterschiedlichen Datenbasis ist die Voraussetzung einer Meta-Analyse nicht erfüllt. Es wurde kein adjustierter indirekter Vergleich herangezogen, da das einarmige Studiendesign der Studie MT103-211 den Einsatz nicht ermöglicht.

### 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<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL

erhalten (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 2014d, 2014e; Sanford 2015).

Blinatumomab ist ein wichtiger Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für Patienten mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL, die bisher schwer zu behandeln waren und nur eine geringe Chance auf eine komplette Remission (CR) und damit eine potenzielle Heilung hatten. Mit Blinatumomab können Patienten mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL mit einer zum großen Teil ambulant durchführbaren Therapie häufiger als bisher eine CR erreichen und dadurch die Chance auf eine allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) und damit Heilung („bridge to transplant“) erhalten (Stein et al. 2014).

Im Abschnitt 4.3.2.3.3 wird der Behandlungseffekt von Blinatumomab aufgezeigt und gegenüber konventionellen Salvage-Chemotherapien (retrospektive Kohortenstudie) bewertet. Durch die Adjustierung der Daten der retrospektiven Kohortenstudie kann das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich zu bisher angewandten Chemotherapien abgeleitet werden.

Die Ph<sup>+</sup> 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 zu Studienbeginn 39 Jahre, in der retrospektiven Kohortenstudie 35 Jahre (vgl. Tabelle 4-33).

Zudem waren die Patienten in der Zulassungsstudie intensiv vorbehandelt (Patientencharakteristika zu Studienbeginn, vgl. Tabelle 4-33, Studie MT103-211): 56,6 % der Patienten hatten ein vorheriges Rezidiv, 24,3 % zwei Rezidive und 10,6 % hatten bereits mehr als zwei vorherige Rezidive erlitten, 40,7 % der Patienten hatten bereits eine vorangegangene Salvage-Therapie, 22,2 % zwei und 16,9 % mehr als zwei vorangegangene Salvage-Therapien erhalten und 33,9 % 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, die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergehen. Klinisch sind Patienten unter anderem von Anämie, Fatigue, Infektionen, Blutungen und Schmerzen betroffen (DGHO 2012; Larson und Anastasi 2008).

Dies unterstreicht den Stellenwert der Therapie mit Blinatumomab. Für diese schwer zu behandelnde, häufig junge Patientenpopulation, die unter bisherigen Therapieregimen meist keine komplette Remission erreichte und damit keine Chance auf Heilung hatte, kann Blinatumomab dazu beitragen, den bisher erheblichen therapeutischen Bedarf zu decken. Der Zusatznutzen von Blinatumomab wird nachfolgend dargestellt (vgl. Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen

Kategorie Endpunkte	Blinatumomab vs. Salvage-Therapie <sup>†</sup> [95 %-KI]	Zusatznutzen
<b>Mortalität</b>		
OS (Median)	<b>6,1</b> Monate [4,2 Monate; 7,5 Monate] vs. 3,3 Monate [2,8 Monate; 3,6 Monate]	<b>Beträchtlich</b>
<b>Morbidität</b>		
Rate der <b>CR / CRh</b> <sup>‡, a</sup>	<b>42,9 %</b> [35,7 %; 50,2 %] vs. 24,0 % [20,0 %; 27,0 %]	<b>Beträchtlich</b>
Anteil der Patienten, die für eine <b>alloHSZT</b> geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden <sup>b</sup>	<b>16,9 %</b> [11,9 %; 23,1 %] vs. 7,0 % [5,0 %; 9,0 %]	
<b>MRD-Ansprechrates</b> <sup>a</sup>	<b>34,4 %</b> [27,6 %; 41,6 %] vs. —	
Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv ( <b>Dauer des Ansprechens</b> ) (Median)	<b>6,7</b> Monate [5,1 Monate; n.b.] vs. —	
<b>Sicherheit</b>		
UE (gesamt)	99,5 %	<b>Kein zusätzlicher Schaden belegt</b>
SUE (gesamt)	67,2 %	
Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn	18,0 %	
<p>†: Darstellung Behandlungseffekt Blinatumomab (Zulassungsstudie MT103-211; N=189) vs. Salvage-Therapie (retrospektive Kohortenstudie 20120310, nach Datenverfügbarkeit). Die Ergebnisse aus Studie 20120310 wurden nach den Anteilen in den sechs Strata durch die Kombination von Alter und vorangegangenen Therapielinien in Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert.</p> <p>‡: CRsg bei Salvage-Therapie.</p> <p>a: Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</p> <p>b: Prozentualer Anteil der Patienten, die eine CR / CRh bzw. CRsg während der Behandlung mit Blinatumomab bzw. Salvage-Therapie erreicht haben und eine alloHSZT erhielten, jeweils bezogen auf die gesamte Studienpopulation. In Studie MT103-211 erreichten 32 von 189 Patienten eine CR / CRh und erhielten daraufhin eine alloHSZT, ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation vor HSZT. In Studie 20120310 erreichten von 808 mit Salvage-Therapie behandelten Patienten und verfügbaren Endpunktdaten 71 Patienten eine CRsg und erhielten daraufhin eine alloHSZT.</p> <p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>		

**Mortalität**

Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, hatten einen Überlebensvorteil von nahezu drei Monaten im Vergleich zu Patienten, die mit Salvage-Therapie behandelt wurden (Median: 6,1 Monate, 95 %-KI [4,2 Monate; 7,5 Monate] vs. 3,3 Monate, 95 %-KI [2,8 Monate; 3,6 Monate]). Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 27,9 % (95 %-KI [20,3 %; 36,1 %]) unter Blinatumomab im Vergleich zu 15 % (95 %-KI [13 %;

18 %) unter Salvage-Therapie. Dies zeigt den beträchtlichen Zusatznutzen von Blinatumomab.

Der Zusatznutzen von Blinatumomab wird noch deutlicher bei den Patienten, die unter der Behandlung eine CR / CRh erreichen konnten. So betrug in der zum Tag 36 (Ende des ersten Behandlungszyklus plus eine Woche) durchgeführten Landmark-Analyse das mediane Gesamtüberleben (OS) der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt eine CR / CRh erzielt hatten und nicht verstorben waren (Responder), 11,2 Monate (95 %-KI [7,8 Monate; n.b.] und für Patienten ohne CR / CRh (Non-Responder) 3,0 Monate (95 %-KI [2,4 Monate; 4,0 Monate]). Das mediane OS (Landmark-Analyse) der Patienten, die bis zum Tag 77 (Ende des zweiten Behandlungszyklus plus eine Woche) eine CR / CRh erreicht hatten und nicht verstorben waren, betrug 9,9 Monate (95 %-KI [6,8 Monate; n.b.]), im Vergleich zu 2,7 Monaten 95 %-KI [1,6 Monate; 4,5 Monate] für Patienten ohne CR / CRh.

Der Zusatznutzen von Blinatumomab im Vergleich zu bisherigen Salvage-Therapien wird zudem in einer extrapolierten Analyse des OS über fünf Jahre verdeutlicht: Die projizierte Fünf-Jahres-Überlebenschance unter Behandlung mit Blinatumomab liegt bei 12,5 % im Vergleich zu 5,4 % unter Salvage-Therapie.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Dimension Mortalität als beträchtlich einzustufen.

### **Morbidität**

Auch für die Dimension Morbidität ist das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als beträchtlich einzustufen:

#### *Komplette Remission (CR / CRh)*

Ziel der Therapie der Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL ist es, eine komplette Remission zu erreichen (DGHO 2012; GMALL 2015; NCCN 2015). Neben dem patientenrelevanten Endpunkt CR wurde beim primären Wirksamkeitseffekt „Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab“ auch eine komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) mit eingeschlossen. Die Berücksichtigung der CRh ist klinisch relevant, da sich bei intensiv vorbehandelten Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird.

Von den mit Blinatumomab behandelten Patienten erreichten 42,9 % (81 Patienten, 95 %-KI [35,7 %; 50,2 %]) innerhalb von zwei Behandlungszyklen eine CR / CRh, wobei die Mehrheit des Ansprechens (79 %) innerhalb des ersten Blinatumomab-Behandlungszyklus auftrat. In der retrospektiven Kohortenstudie erreichten lediglich 24,0 % (95 %-KI [20,0 %; 27,0 %]) der Patienten mit einer Salvage-Therapie eine komplette Remission laut Definition der Studiengruppen / -zentren (CRsg).

Dieses verbesserte Ansprechen verdeutlicht den Zusatznutzen von Blinatumomab im Vergleich zu bisher angewendeten Salvage-Chemotherapien. Nur durch das Erreichen einer CR / CRh wird Patienten die Chance sowohl auf eine dauerhafte Remission als auch auf Heilung („bridge to transplant“) ermöglicht.

#### *Chance auf Heilung („bridge to transplant“)*

Wie in Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2 dargestellt, ist die alloHSZT derzeit die einzige kurative Therapieoption für erwachsene Patienten mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL. Das Erreichen einer CR / CRh ist Grundvoraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT. Bei Studienbeginn war kein Patient für eine Stammzelltransplantation geeignet, da die Erkrankung rezidiert bzw. refraktär war. Durch den höheren Anteil der Patienten, die mit Blinatumomab im Vergleich zu bisherigen Salvage-Chemotherapien eine CR / CRh erreichen, ist es möglich, mehr Patienten die Chance auf eine alloHSZT und damit ein Langzeitüberleben zu ermöglichen.

Unter Blinatumomab erhielten nach Erreichen einer CR / CRh (ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation) 32 der 189 Patienten (16,9 %; 95 %-KI [11,9 %; 23,1 %]) eine alloHSZT, die bei rezidivierter ALL in der Regel als einzige Chance auf Heilung der Erkrankung gilt und die durch Blinatumomab als „bridge to transplant“ ermöglicht wurde (DGHO 2012; Fielding et al. 2007). In der retrospektiven Kohortenstudie mit insgesamt 808 Patienten erhielten hingegen lediglich 71 der Patienten eine alloHSZT (7,0 %; 95 %-KI [5,0 %; 9,0 %]).

Die vergleichsweise hohe Transplantationsrate zeigt den Zusatznutzen von Blinatumomab und verdeutlicht die Patientenrelevanz der kompletten Remission (CR / CRh) in der Zielpopulation.

#### *Minimale Resterkrankung (MRD-Ansprechen, MRD-Negativität)*

Durch die Bestimmung des MRD-Status kann festgestellt werden, ob die nachweisbaren Leukämiezellen vollständig zerstört wurden (GMALL 2015). Die Feststellung des MRD-Status gehört in Deutschland mittlerweile zum Versorgungsstandard (DGHO 2012). Das MRD-Ansprechen ist dabei definiert als die Reduktion der Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze von  $10^{-4}$  bzw. weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen. Das Erreichen eines MRD-Ansprechens ist essentiell in der Therapie der B-Vorläufer ALL, da die MRD-Negativität einer der bedeutendsten prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg bei Patienten darstellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 65 von 189 Patienten (34,4 %; 95 %-KI [27,6 %; 41,6 %]) ein MRD-Ansprechen; 53 Patienten (28,0 %; 95 %-KI [21,8 %; 35,0 %]) erreichten sogar ein komplettes MRD-Ansprechen ohne nachweisbare leukämische Zellen.

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

### *Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)*

Die Dauer des Ansprechens beschreibt den Zeitraum vom Erreichen einer Remission (CR / CRh) innerhalb der ersten beiden Zyklen bis zum hämatologischen Rezidiv oder Tod aufgrund von Krankheitsprogression. Die Dauer des Ansprechens ist ein wichtiger Prognosefaktor hinsichtlich des Langzeitüberlebens. Die mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) betrug 6,7 Monate unter Blinatumomab bei den Patienten, die eine CR / CRh erreichten (95 %-KI [5,1 Monate; n.b.]).

### *Lebensqualität*

Daten zur Erhebung der Lebensqualität wurden in der Zulassungsstudie nicht erhoben, da üblicherweise in Phase II Studien die Sicherheit und Wirksamkeit geprüft werden. Eine Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL findet in der laufenden Phase III Studie (TOWER-Studie) statt. Es wird erwartet, dass in dieser Studie der Zusatznutzen von Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie auch hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt wird.

### *Sicherheit*

Insgesamt traten in der Zulassungsstudie MT103-211 bei 188 von 189 Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf (Datenschnitt 10. Oktober 2013). Bei 55,6 % der Patienten trat ein UE von mindestens Grad 3 CTC nach Therapiebeginn auf. Bei 33,3 % (63 von 189 Patienten) der Patienten führte ein UE zur Therapieunterbrechung, bei 18,0 % (34 Patienten) zum Therapieabbruch und bei 16,4 % zum Tod, darunter bei 20 Patienten aufgrund einer Infektion.

UE von besonderem Interesse, die nach Therapiebeginn auftraten, waren Infektionen (64,6 %), neurologische Ereignisse (52,9 %), Infusionsreaktionen (28,6 %), Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) (12,7 %), Tumorlyse-Syndrom (4,2 %) und Medikationsfehler (3,2 %).

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 dem Erfordernis einer Hospitalisierung für mindestens die ersten neun Tage des ersten Blinatumomab-Zyklus und die ersten zwei Tage des zweiten Zyklus, durch die eine intensive Überwachung der Patienten sichergestellt ist, trägt auch dies zur Risikominimierung bei.

Insgesamt ist kein zusätzlicher Schaden durch Blinatumomab belegt.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Blinatumomab, ein bispezifisches T-Zell-verstärkendes (BiTE<sup>®</sup>)-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist die erste innovative Therapie für Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL, welche in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Blinatumomab trägt beträchtlich dazu bei, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser seltenen, lebensbedrohlichen Erkrankung zu decken.

Bisher konnten Patienten lediglich mit intensiver, hochtoxischer Salvage-Chemotherapie, palliativ oder im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden, und hatten eine sehr geringe Chance auf Heilung. 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 („bridge to transplant“) zu geben.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup> 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 Faktoren:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation
- Verlängerung des Überlebens unter Blinatumomab (6,1 Monate vs. 3,3 Monate unter Salvage-Therapie)
- Hohe Rate an Patienten mit CR / CRh (42,9 % vs. 24,0 % unter Salvage-Therapie) und damit höhere Chance auf Heilung („bridge to transplant“): 16,9 % aller Patienten erhielten eine alloHSZT (vs. 7 % unter Salvage-Therapie)
- Hohe MRD-Ansprechrates und damit besonders intensives Therapieansprechen und Reduktion der Krankheitslast bei mehr als 34 % der Patienten, deren leukämische Blasten unterhalb der maximal möglichen Nachweisgrenze lagen
- Positives Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen; bei weniger als einem Fünftel der Patienten führte ein UE zum Therapieabbruch
- Kürzere stationäre Behandlung im Vergleich zu Salvage-Therapien (vgl. Modul 3)
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: 24 % der Zentren in Studie MT103-211 stammen aus Deutschland

Bei der Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame immunonkologische Therapieoption zur Verfügung, die deren Überleben verlängert und ihre Chance auf Heilung

(„bridge to transplant“) 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<sup>-</sup>) rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase II Studie (Zulassungsstudie) und einer retrospektiven Kohortenstudie (*Studientypen*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität 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 Abs. 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 in Tabelle 4-3 dargestellten Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene mit Ph <sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL
E2	Intervention	Blinatumomab 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
E4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte / validen Surrogate aus Abschnitt 4.2.5.2
E5	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterium		Details
A1	Studientyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fallserien, tierexperimentelle Studien</li> <li>Interventionelle Studien oder Beobachtungsstudien ohne vorliegende Ergebnisse</li> </ul>
A2	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Publikationssprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
ALL: Akute lymphatische Leukämie; Ph <sup>-</sup> : Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert / refraktär		

Das Einschlusskriterium **Patientenpopulation (E1)** bildet die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Blinatumomab ab (Amgen 2015). Die zugelassene Dosierung von Blinatumomab wird anhand des Einschlusskriteriums **Intervention (E2)** abgebildet (Amgen 2015). Da die Zulassungsstudie nicht kontrolliert war, wird das Einschlusskriterium **Vergleichstherapie (E3)** nicht eingeschränkt (Amgen 2014b). Das Einschlusskriterium **Endpunkte (E4)** bezieht sich auf Studien, in denen mindestens einer der relevanten

Endpunkte zur Auswertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab untersucht worden ist. Das Einschlusskriterium **Studiendauer (E5)** wird nicht eingeschränkt, da es keine Vorgaben bezüglich der Dauer durch die EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) als auch in den medizinischen Leitlinien in der Indikation gibt (DGHO 2012; EMA 2012; NCCN 2015). Ausgeschlossen werden Studien oder Publikationen, die keine vollständigen und relevanten Ergebnisse liefern und weder in deutscher noch englischer Sprache vorliegen.

### 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 nach relevanten Studien erfolgte am 19.10.2015 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 studienbezogen Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß der oben beschriebenen Vorgaben des 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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 nicht randomisierten Studie erfolgte gemäß den Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs Statement (TREND-Statement) (Items 1 bis 22 sowie TREND-Flow-Chart). Die TREND-Checkliste ist in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

---

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

Die Darstellung der eingeschlossenen retrospektiven Kohortenstudie erfolgte gemäß den Anforderungen des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement (STROBE-Statement) (Items 1 bis 22 sowie STROBE-Flow-Chart). Die STROBE-Checkliste ist 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 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.*

Die Patientencharakteristika der Blinatumomab-Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie (20120310) werden in nachfolgender Tabelle (Tabelle 4-4) dargestellt.

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studien MT103-211 und 20120310

	<b>Demografische Charakteristika</b>	<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>
<b>Studie MT103-211 (Amgen 2014b)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Geografische Region (Europa, Vereinigte Staaten von Amerika (USA))</li> <li>• Ethnie (weiß, asiatisch, schwarze / Afroamerikaner, indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen, hawaiianische / andere Pazifik-Insulaner, andere)</li> <li>• Altersgruppe 1 (18 bis &lt; 35 Jahre, 35 bis &lt; 55 Jahre, 55 bis &lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Altersgruppe 2 (&lt; 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterien für Krankheitsstadium erfüllt (primär refraktär, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach alloHSZT, in erster Salvage nach erster Remissionsdauer von ≤ 12 Monaten, in zweiter oder höherer Salvage-Therapie)</li> <li>• Anzahl vorheriger Rezidive (0, 1, 2, &gt; 2)</li> <li>• Vorgegangene alloHSZT und vorherige Rezidive (keine, 1, 2, &gt; 2)</li> <li>• Anzahl vorgegangener Salvage-Therapien (keine, 1, 2, &gt; 2)</li> <li>• Dauer seit vorheriger alloHSZT</li> <li>• Dauer seit initialer Diagnose</li> <li>• Dauer zwischen erster Remission und erstem Rezidiv</li> <li>• Dauer seit letztem Rezidiv</li> <li>• Dauer zwischen erster alloHSZT und darauf folgendem Rezidiv</li> <li>• Ausgangswert der Blasten nach Auswertung des Zentrallabors (&lt; 10 %, 10 % bis &lt; 50 %, ≥ 50 %)</li> <li>• Hämoglobin zu Studienbeginn (g/l)</li> <li>• Ausgangswert der ANC</li> <li>• Absolute Leukozytenzahl</li> <li>• Ausgangswert der Thrombozytenzahl</li> <li>• Blasten im peripheren Blut</li> <li>• Therapielinien (Initialtherapie, in erster Salvage, in zweiter Salvage, in höherer Salvage)</li> </ul>
<b>Studie 20120310 (Amgen 2014a)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Altersgruppe 1 (18 bis 34 Jahre, 35 bis 54 Jahre, ≥ 55 Jahre)</li> <li>• Altersgruppe 2 (18 bis 34 Jahre, 35 bis 54 Jahre, 55 bis 64 Jahre, ≥ 65 Jahre)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung (in erster Salvage, in zweiter oder höherer Salvage)</li> <li>• Refraktär zur vorgegangenen Behandlung (ja, nein)</li> <li>• Vorgegangene alloHSZT (ja, nein)</li> <li>• Jahr der Diagnose (1990 bis 1999, 2000 oder später)</li> <li>• Blasten im Knochenmark bei Diagnose (&gt; 5 % bis 50 %, 50 % oder höher, nicht verfügbar für Patient, nicht verfügbar für Studiengruppe)</li> </ul>
alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ANC: Absolute Neutrophilenzahl		

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.

**Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte der Studien  
MT103-211 und 20120310 (Amgen 2014a, 2014b)**

Die Endpunkte aus den eingeschlossenen Studien, die im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab untersucht wurden, sind in Tabelle 4-5 mit der Zuordnung für die Aufnahme als patientenrelevante Endpunkte nach Kategorie zusammengefasst. Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte werden im nachfolgenden Text begründet.

Tabelle 4-5: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab

Prädefinierter Studienendpunkt	Zuordnung für die Aufnahme als patientenrelevanter Endpunkt nach Kategorie		
	Mortalität	Morbidität	Nebenwirkungen
Gesamtüberleben (OS) <sup>a</sup>	•		
OS – Analyse zum Zeitpunkt Tag 36 und Tag 77	•		
Rate der kompletten Remission (CR) / kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab <sup>a, b</sup>		•	
Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab		•	
Rate der CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab		•	
Dauer bis zur CR		•	
Dauer bis zur CR / CRh		•	
Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab		•	
Chance auf Heilung („bridge to transplant“)			
Dauer bis zur allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) nach Erreichen einer CR / CRh		•	
Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden <sup>a</sup>		•	
100-Tage-Mortalität nach alloHSZT	•		
Minimale Resterkrankung (MRD)-Ansprechrage innerhalb von zwei Behandlungszyklen		•	
Komplette MRD-Ansprechrage innerhalb von zwei Behandlungszyklen		•	
Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)		•	
Sicherheitsrelevante Endpunkte			•
<p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Kompletten Remission; CRh: Kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung; MRD: Minimale Resterkrankung; r/r: rezidiert / refraktär</p> <p>a: Der Endpunkt wurde ebenfalls in der Studie 20120310 untersucht.</p> <p>b: Dieser Endpunkt wurde in der Studie 20120310 als CRsg (CR laut Definition der Studiengruppen / -zentren) definiert.</p> <p>Quelle: (Amgen 2014a, 2014b)</p>			

## 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:*

In Studie MT103-211 beschreibt der Endpunkt OS den Zeitraum zwischen der ersten Infusion mit Blinatumomab im ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache oder zum Datum der zuletzt ausgewerteten Beobachtung des Patienten. Zudem wurde das OS der Patienten, die am Tag 36 (Ende des ersten Behandlungszyklus plus eine Woche) und am Tag 77 (Ende des zweiten Behandlungszyklus plus eine Woche) nicht verstorben waren, basierend auf einer Landmark-Analyse untersucht.

Das OS wurde in der Studie 20120310 ebenfalls untersucht. Dabei beschreibt der Endpunkt OS den Zeitraum zwischen Beginn der Salvage-Therapie bzw. der letzten Salvage-Therapie bei Patienten mit multiplen Salvage-Chemotherapien bis zum Tod.

### c. *Validität:*

Der Endpunkt wurde in der regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Validität des Endpunkts OS ist gegeben.

## Komplette Remission (CR / CRh)

### a. *Patientenrelevanz:*

Die drei Endpunkte Rate der CR / CRh, CR und CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab sind der Kategorie Morbidität zuzuordnen. Eine hohe Rate geht mit der Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten einher, da die krankheitsbedingten klinischen Symptome verschwinden. Die CR / CRh hat einen hohen prognostischen Wert für das Langzeitüberleben und die Chance auf Heilung („bridge to transplant“). Damit sind dies patientenrelevante Endpunkte.

- Verschwinden der krankheitsbedingten Symptome

Die CR ist definiert als ein vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren klinischen Anzeichen und Symptome bei malignen Lymphomen (Cheson et al. 2007). Gemäß der ALL Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ist eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen (Blasten) unter 5 % im Knochenmark ohne Nachweis von peripheren Blasten und einer Normalisierung des peripheren Blutbildes als CR definiert (NCCN 2015). Wenn nur eine partielle Erholung des normalen peripheren Blutbildes eintritt, jedoch die Zahl der Krebszellen im Knochenmark unter die genannte zytologische Nachweisgrenze fällt, ist dies eine komplette Remission mit

partieller hämatologischer Erholung (CRh). Die Berücksichtigung der CRh ist klinisch relevant, da sich bei intensiv vorbehandelten Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird. Eine CRh 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, weniger Infektneigung aber auch insbesondere die Zunahme an Lebensqualität durch eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte folgt. Des Weiteren ist es für Patienten möglich, nach dem Erzielen einer CRh eine CR zu erreichen.

- Prognostischer Wert 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 der Therapie bei der ALL, da das Erreichen einer CR (bzw. CRh) die Grundvoraussetzung für das Langzeitüberleben bzw. eine Heilung der Erkrankung darstellt (DGHO 2012; GMALL 2015; NCCN 2015). Das Erreichen einer CR bei erwachsenen Rezidivpatienten begünstigt eine alloHSZT und damit auch das Langzeitüberleben. Somit hat die CR neben einem hohen prognostischen Wert auch eine direkte Auswirkung auf die Therapieentscheidung (DGHO 2012; 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).

- Chance auf Heilung („bridge to transplant“)

Die alloHSZT ist gegenwärtig der einzige kurative Behandlungsansatz bei Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL (DGHO 2012; Dombret et al. 2011; Fielding et al. 2007; Forman und Rowe 2013; Gökbuget 2011). Eine Voraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT ist eine möglichst stabile CR bzw. CRh, die den Einsatz der HSZT trotz des hohen Risikos, an der Prozedur und den Folgen der Transplantation zu sterben, rechtfertigt (Bassan und Hoelzer 2011; Forman und Rowe 2013; Gökbuget et al. 2012a; Gökbuget et al. 2012b; Gökbuget und Hoelzer 2008). Durch das Erreichen einer CR wird die Grundlage für eine alloHSZT („bridge to transplant“) und damit die Chance auf Heilung gebildet.

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

**b. Operationalisierung:***Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab*

Der Endpunkt CR / CRh beschreibt den Anteil an Patienten, die eine CR oder CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreicht haben. Die CR und CRh wurde anhand der folgenden Kriterien definiert:

CR:

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

CRh:

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

*Dauer bis zur CR / CRh; Dauer bis zur CR*

Die Endpunkte Dauer bis zur CR / CRh und Dauer CR beschreiben den Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab bis zum Erreichen einer CR oder CRh bzw. CR.

*Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab*

Die Definition des blastenfreien hypoplastischen oder aplastischen Knochenmarks ist anhand folgender Kriterien definiert:

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

*Rate der CRsg / CRi / CRp*

Die Rate der CR / CRh wurde ebenfalls in der Studie 20120310 untersucht und als komplette Remission laut Studiengruppen / -zentren (CRsg) definiert. Dabei konnten

Studiengruppen / -zentren Patienten zur Auswertung einschließen, die neben CR / CRh auch eine CR mit unvollständiger hämatologischer Wiederherstellung (CRi) oder CR mit unvollständiger Thrombozytenerholung (CRp) erreicht hatten. CRi und CRp werden anhand folgender Kriterien definiert:

CRi:

- Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes, d.h.
  - Thrombozyten < 100.000 pro  $\mu$ l oder
  - ANC < 1.000 pro  $\mu$ l

CRp:

- Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenerholung, d.h.
  - Thrombozyten < 100.000 pro  $\mu$ l und
  - ANC > 1.000 pro  $\mu$ l

**c. Validität:**

Die Definition des Endpunkts entspricht den Leitlinien (DGHO 2012; GMALL 2015; NCCN 2015). Alle hämatologischen Auswertungen des Knochenmarks wurden in der Studie MT103-211 in einem zentralen Referenzlabor überprüft. Extramedulläre Läsionen wurden nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma Kriterien ausgewertet (Cheson et al. 2007). Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide zu betrachten.

## **Chance auf Heilung (“bridge to transplant“)**

**a. Patientenrelevanz:**

Der Endpunkt „Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden“ ist der patientenrelevanten Zielgröße Morbidität zuzuordnen. Gemäß den Leitlinien ist neben der Induktion der CR die anschließende Stammzelltransplantation das Hauptziel beim Management von Patienten mit r/r ALL (DGHO 2012; GMALL 2015; NCCN 2015). Die alloHSZT ist gegenwärtig der einzige potenziell kurative Behandlungsansatz bei Patienten mit ALL (Dombret et al. 2011; Forman und Rowe 2013). Daher beschreibt der Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden, das Ausmaß der Chance auf Heilung der ansonsten häufig zum Tode führenden Erkrankung. Dies stellt einen direkten Zusammenhang mit der Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten dar. Es handelt sich daher um einen patientenrelevanten Endpunkt.

**b. Operationalisierung:**

*Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden*

Der Endpunkt beschreibt den Anteil der Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab eine CR oder CRh erreicht haben und eine alloHSZT erhalten haben (Studie MT103-211).

In der Studie 20120310 wurde zusätzlich ein vergleichbarer Endpunkt untersucht, der den Anteil der Patienten beschreibt, die nach Salvage-Therapie eine alloHSZT erhalten hatten.

*Dauer bis zur alloHSZT nach Erreichen einer CR / CRh*

Der unterstützende Endpunkt beschreibt den Zeitraum ab Erreichen einer CR oder CRh innerhalb der ersten beiden Zyklen mit Blinatumomab bis zur alloHSZT.

*100-Tage-Mortalität nach alloHSZT*

Der unterstützende Endpunkt beschreibt den Anteil der Patienten, die nach Behandlung mit Blinatumomab eine CR oder CRh erreicht und eine alloHSZT erhalten haben und innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben waren. Dabei wurde die Mortalitätsrate bis zu 100 Tage nach der alloHSZT anhand der Kaplan-Meier-Methode für den Zeitraum ab der alloHSZT bis zum Tod oder zum Datum der zuletzt ausgewerteten Beobachtung untersucht.

**c. Validität:**

Die unter Chance auf Heilung („bridge to transplant“) aufgeführten einzelnen Endpunkte unterliegen keiner subjektiven Interpretation und sind daher als valide zu betrachten.

**Minimale Resterkrankung (MRD)-Ansprechrage (MRD-Negativität)****a. Patientenrelevanz:**

In Deutschland ist die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge Versorgungsstandard und fester Bestandteile der Therapie (DGHO 2012; GMALL 2015). Die Auswertung der MRD ist im Vergleich zur CR sensitiver, da noch eine Leukämiezelle unter 10.000 gesunden Knochenmarkzellen nachgewiesen werden kann. Gemäß den Leitlinien ist MRD zu jedem Zeitpunkt unter und nach Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor (Brüggemann et al. 2012; DGHO 2012; GMALL 2015; NCCN 2015). Die MRD-Negativität ist der bedeutendste prädiktive Faktor für den Therapieerfolg bei Patienten sowohl mit Standardrisiko als auch mit Hochrisiko (Bassan et al. 2009; Brüggemann et al. 2012). Das Nicht-Erreichen einer MRD-Negativität oder ein MRD-Rezidiv indiziert die Widerstandsfähigkeit der Erkrankung gegen eine Therapie. Insgesamt

stellen sowohl die MRD-Ansprechrates, als auch das komplette MRD-Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab 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:**

Das MRD-Ansprechen wurde durch den Nachweis der Anzahl von Leukämiezellen bestimmt. MRD-Werte unterhalb von  $10^{-4}$  (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen) wurden als MRD-Negativität definiert.

**c. Validität:**

Die Auswertung der MRD erfolgte gemäß Empfehlung der Leitlinien der DGHO und der GMALL durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Analysen in einem zentralen Referenzlabor (DGHO 2012; GMALL 2015). Zudem erfolgen regelmäßige Qualitätskontrollen zur Sicherung des Standards. Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist als valide zu betrachten.

### **Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)**

**a. Patientenrelevanz:**

Die Dauer des Ansprechens, d.h. die Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv, beschreibt den Zeitraum vom ersten Erreichen einer Remission bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund von Krankheitsprogression. Häufig ist die Dauer des Ansprechens als ein wesentlicher Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien definiert, da sie den klinischen Nutzen durch die Messung klinischer Parameter widerspiegelt und zu den Hauptprognosefaktoren hinsichtlich des Langzeitüberlebens zählt (Cheson et al. 2007; Fielding et al. 2007; Gökbuget et al. 2012b). Durch die Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv ist die Bewertung der Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten möglich.

**b. Operationalisierung:**

Die Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv wurde bei Patienten, die sich in Remission (CR / CRh) befinden, ausgewertet. Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum vom ersten Erreichen einer Remission bis zum ersten dokumentierten hämatologischen Rezidiv oder Tod aufgrund von Krankheitsprogression.

Die Kriterien für ein hämatologisches Rezidiv sind wie folgt definiert:

- Anteil der Blasten im Knochenmark > 5 % nach dokumentierter CR / CRh, oder
- Nachweis von Blasten im peripheren Blutbild nach dokumentierter CR / CRh.

**c. Validität:**

Alle hämatologischen Auswertungen des Knochenmarks wurden in einem zentralen Referenzlabor geprüft. Extramedulläre Läsionen wurden nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma Kriterien ausgewertet (Cheson et al. 2007). Eine medizinische Nachauswertung wurde durchgeführt, um Todesfälle, die einer Krankheitsprogression zuzuordnen sind, zu identifizieren. Der Endpunkt unterliegt daher keiner subjektiven Interpretation und wird als valide betrachtet.

**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 2015b).

**b. Operationalisierung:**

Die UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Wörterbuch Version 15 oder höher kodiert. UE, 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. Ebenso wurden UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert haben, als UE nach Therapiebeginn definiert. UE von besonderem Interesse basieren auf der Fachinformation und werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.6 dargestellt.

**c. Validität:**

Auswertungen der UE, die gemäß den Good Clinical Practice (GCP)-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft. Die Validität der UE beruht auf der objektiven Diagnose nach GCP und unabhängiger Beurteilung durch ein DMC. Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für klinische Studien und ist geeignet eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen. 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 Effekten<sup>4</sup> 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 verwendet<sup>5</sup> 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 Heterogenität<sup>6</sup> 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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da es sich um eine offene, einarmige Studie (Amgen 2014b) und eine retrospektive Kohortenstudie (Amgen 2014a) handelt. Aufgrund der unterschiedlichen Datenbasis sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht gegeben.

---

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

<sup>5</sup> 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.

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

#### 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 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 pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Amgen 2014b). Basis der Sensitivitätsanalysen waren zwei Datensätze:

- Das Efficacy Set (EFS) umfasste Patienten, die mindestens eine Blinatumomab-Infusion erhalten haben (Primäres Analyse-Set (PAS)) und bei denen mindestens eine Auswertung des Ansprechens (Response) nach Beginn der Behandlung verfügbar war.
- Das Per-Protocol-Set (PPS) umfasste Patienten aus dem EFS, bei denen keine wesentliche Protokollverletzung vorlag.

Für folgende Endpunkte wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- OS
- Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab
  - Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab
  - Rate der CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab
  - Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab
  - Dauer bis zur CR / CRh
  - Dauer bis zur CR
- Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden
  - 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT
- MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen

- Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 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.*

Subgruppenanalysen wurden in der Studie MT103-211 für die folgenden Endpunkte durchgeführt:

- Medianes OS

- Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab
  - Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab
  - Rate der CR während des gesamten Studienzeitraums
  
- MRD-Ansprechrates und komplettes MRD-Ansprechen
  - Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab
  - Bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab
  - Innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen)
  
- Mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Patienten mit CR / CRh)

Im Beratungsgespräch bestätigte der G-BA, dass für Orphan Drugs eine Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig ist und verwies auf die abweichenden Regelungen zur Dossievorgabe für Orphan Drugs gemäß Anlage II. 1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA (G-BA 2015a). Daher werden im vorliegenden Dossier a priori geplante Subgruppenanalysen dargestellt. Dies schließt nicht die Subgruppe „Geschlecht“ ein, da diese im Rahmen der Zulassungsstudie MT103-211 nicht a priori geplant war.

Die a priori definierten Subgruppenmerkmale und ihre Kategorien sind in Tabelle 4-6 aufgeführt.

Da in der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 die Auswertungen in sechs Strata durch die Kombination von Alter und vorangegangenen Therapielinien nach den Anteilen per Stratum in der Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert wurden (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1), sind die Subgruppenanalysen mit einer methodisch niedrigeren Aussagekraft verbunden und werden daher nicht im Dossier dargestellt. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Studie MT103-211 ist ein Homogenitäts- bzw. Interaktionstest nicht durchführbar. Daher wurden die Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier wie in klinischen Studien üblich nur deskriptiv, basierend auf Forest Plots (95 %-Konfidenzintervalle (KI)) durchgeführt (Lehmacher und Hellmich 2008). Für Überlebenszeit-Endpunkte werden die Ergebnisse tabellarisch dargestellt. Das Kriterium für einen Subgruppeneffekt ist die Überlappung der Konfidenzintervalle (IQWiG 2015). Für Subgruppenmerkmale mit mehr als zwei Subgruppen wird im Folgenden ein Subgruppeneffekt abgeleitet, sofern das Konfidenzintervall einer Subgruppe nicht mit den Konfidenzintervallen der restlichen Subgruppen überlappt. Ist das Kriterium bei einem Subgruppenmerkmal getroffen, wird der Subgruppeneffekt beschrieben.

Tabelle 4-6: Subgruppenmerkmale der Studie MT103-211

Subgruppenmerkmale	Kategoriale Operationalisierung
Geografische Region	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Europa</li> <li>• USA</li> </ul>
Blasten zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 50 % Blasten</li> <li>• ≥ 50 % Blasten</li> </ul>
Altersgruppe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 bis &lt; 35 Jahre</li> <li>• 35 bis &lt; 55 Jahre</li> <li>• 55 bis &lt; 65 Jahre</li> <li>• ≥ 65 Jahre</li> </ul>
Vorangegangene HSZT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>
Vorangegangene Salvage-Therapien Vorangegangene Salvage-Therapien bei Patienten ohne vorherige HSZT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• &gt; 2</li> </ul>
Vorangegangene Rezidive Anzahl vorangegangener Rezidive bei Patienten ohne vorherige HSZT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• &gt; 2</li> </ul>
Thrombozytenzahl (10 <sup>9</sup> /l) zu Studienbeginn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 50</li> <li>• 50 bis &lt; 100</li> <li>• ≥ 100</li> </ul>
Konsequenzen durch UE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieabbruch</li> <li>• Therapieunterbrechung</li> <li>• Weder Therapieabbruch noch Therapieunterbrechung</li> </ul>
Klinische Prüfmedikation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur CTM4</li> <li>• Nur CTM5</li> <li>• CTM4 und CTM5</li> </ul>
Krankheitsstadium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Salvage-Therapie mit Remission ≤ 12 Monate</li> <li>• ≥ 2 Salvage-Therapien</li> <li>• Keine Kriterien erfüllt</li> <li>• Primär refraktär</li> <li>• Rezidive &lt; 12 Monate nach alloHSZT</li> </ul>
Rekrutierungsstadium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung</li> <li>• Simon-Stufe-1</li> <li>• Simon-Stufe-2</li> </ul>
CTM: Klinische Prüfmedikation; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika Quelle: (Amgen 2014b)	

#### 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 möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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 ist<sup>11</sup>.

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 untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*

---

<sup>7</sup> 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.

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

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

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

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> 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 4-7: 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
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

#### 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.

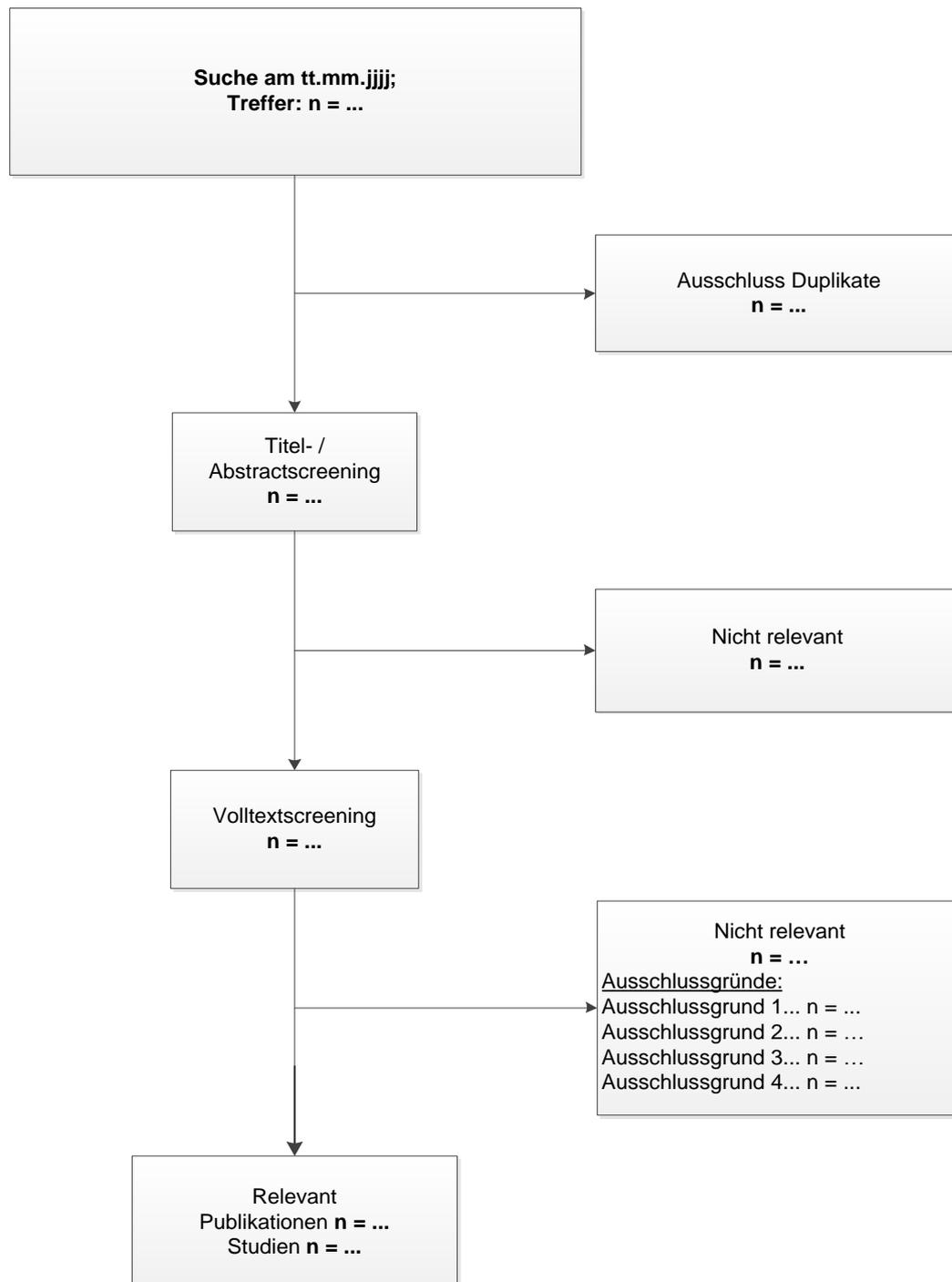


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-9) 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 4-9: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Nicht zutreffend.

#### 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Nicht zutreffend.

#### 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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
Nicht zutreffend						

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

*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.*

Nicht zutreffend.

#### 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 4-14: 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			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

#### 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.*

Tabelle 4-16: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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
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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

*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 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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 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.

#### **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.*

Nicht zutreffend.

### **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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: 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 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 4-24: 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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-26: 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*

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MT103-205 (NCT01471782)	Nein	Ja	Laufend	55 Monate <sup>a</sup>	Blinatumomab
MT103-206 (NCT01209286)	Nein	Ja	Abgeschlossen	25 Monate	Blinatumomab
MT103-211 (NCT01466179)	Ja	Ja	Abgeschlossen	22 Monate	Blinatumomab
00103311 (NCT02013167) (TOWER)	Nein	Ja	Laufend	22 bis 25 Monate	Blinatumomab, Salvage-Therapie
20120310 (NCT02003612)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Nicht zutreffend <sup>b</sup>	Salvage-Therapie

a: Studie MT103-205 hat im Januar 2012 begonnen und läuft voraussichtlich bis Juli 2016.  
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.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 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 Studienstatus vom 09.11 2015 wurde abgebildet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-27 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
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)
00103311 (NCT02013167) (TOWER)	Es liegen noch keine Ergebnisse vor (A1 erfüllt)

#### **4.3.2.3.1.2 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.*

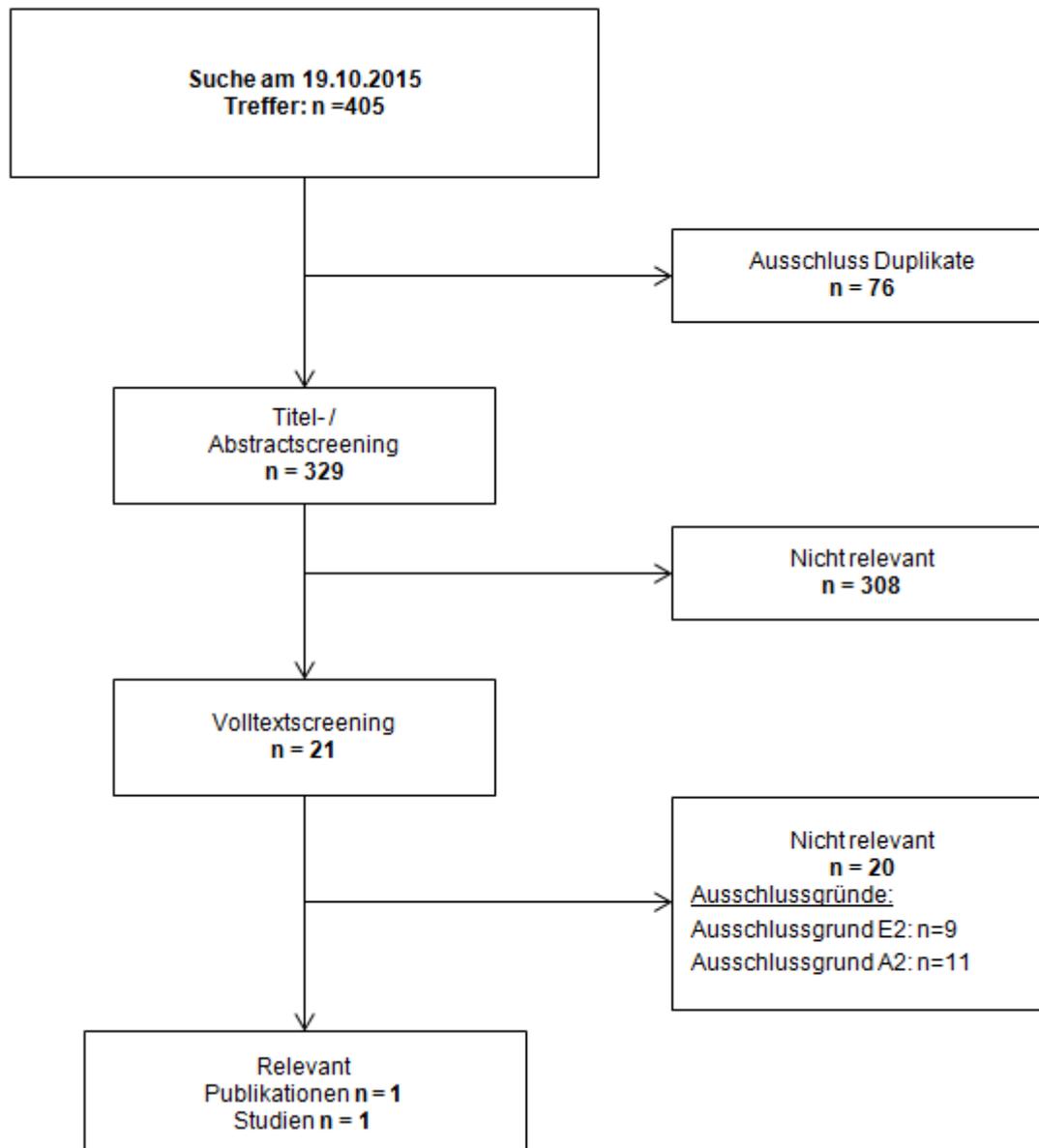


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.2.3.1.3 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 4-27) 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 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
TOWER STUDIE MT103-311 NCT02013167 2013-000536-10	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2015b), EU CRT (Clinicaltrialsregister.eu 2013), ICTRP (WHO) (ICTRP 2014), PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2013)	ja	nein	laufend
MT103-211 NCT01466179 2011-002257-61	Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov 2015a), ICTRP (WHO) (ICTRP 2013a), PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2011), (Topp et al. 2015)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 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.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-29 ist der 19.10.2015.

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

#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3) 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 4-30: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
MT103-211 NCT01466179 2011-002257-61	ja	ja	nein	ja (Amgen 2014b)	ja (Clinicaltrials.gov 2015a) (ICTRP 2013a) (PharmNet.Bund 2011)	ja (Gökbuget et al. 2012c; Kantarjian et al. 2015; Stein et al. 2015; Topp et al. 2014; Topp et al. 2015)
20120310 NCT02003612	nein	ja	nein	ja (Amgen 2014a)	ja (Clinicaltrials.gov 2013) (ICTRP 2013b)	nein

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.

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.

#### **4.3.2.3.2 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.***

##### **4.3.2.3.2.1 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 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ 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
MT103-211	Einarmige multizentrische offene Phase II Studie	Erwachsene mit Ph <sup>+</sup> r/r B- Vorläufer ALL	Blinatumomab (N=189)	<u>Screening:</u> Bis zu drei Wochen <u>Behandlung:</u> Ein bis fünf Behandlungszyklen à 4 Wochen kontinuierliche i.v. Infusion + 2 Wochen behandlungsfreie Zeit <u>Nachbeobachtung</u> <u>Wirksamkeit:</u> Bis zu 24 Monate nach der ersten Behandlung <u>Nachbeobachtung</u> <u>Überleben:</u> Alle sechs Monate bis zum Tod oder bis zu drei Jahre nach der ersten Behandlung	Europa (Deutschland, Italien, Spanien, Frankreich, Großbritannien), USA 12/2011 – 10/2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • OS • Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab • Rate der CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab • Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark innerhalb von zwei Behandlungszyklen • Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung mit Blinatumomab transplantiert wurden • 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT • Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ 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
						<p><u>Explorative und weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS – Analyse zum Zeitpunkt Tag 36 und Tag 77</li> <li>• MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>• Komplettes MRD-Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>• Dauer bis zur CR / CRh und CR</li> <li>• Sicherheitsrelevante Endpunkte</li> </ul>
20120310	Retrospektive Kohortenstudie	Erwachsene mit (Ph <sup>-</sup> ) r/r B-Vorläufer ALL	Salvage-Therapie, Ph <sup>-</sup> Analyse-Set (N=1.139)	Nicht zutreffend	Europa (Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien, Polen, Großbritannien, Tschechien), USA 1990 – 2013	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRsg</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• Anteil der Patienten, die nach bereits erfolgter Salvage-Therapie für r/r B-Vorläufer ALL eine alloHSZT erhalten hatten</li> </ul>
<p>ALL: Akute Lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren (analog CR / CRh in Studie MT103-211); MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; Ph<sup>-</sup>: Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert / refraktär; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Intervention</b>	<b>Behandlung</b>
MT103-211	Blinatumomab kontinuierliche Dauerinfusion (i.v.)	Zyklusdauer: 28 Tage, behandlungsfreies Intervall 14 Tage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initialdosis: 9 µg/Tag als Dauerinfusion für die ersten 7 Tage</li> <li>• Folgedosen: 28 µg/Tag als Dauerinfusion für alle weiteren Tage</li> </ul>
20120310	Salvage-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salvage-Chemotherapie (retrospektiv) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Monotherapie</li> <li>○ Kombinationstherapie</li> </ul> </li> </ul>
i.v.: intravenös		

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Altersgruppe 1 (Jahre) n (%)	Altersgruppe 2 (Jahre) n (%)	Alter (Jahre) Median (Min; Max)	Geschlecht n (%)	Ausgangswert der Blasten nach der Auswertung des Zentrallabors <sup>d</sup> n (%)
MT103-211 Blinatumomab	189 <sup>a</sup>	18 bis < 35: 90 (47,6 %) 35 bis < 55: 46 (24,3 %) 55 bis < 65: 28 (14,8 %) ≥ 65: 25 (13,2 %)	< 75: 186 (98,4 %) ≥ 75: 3 (1,6 %)	39,0 (18; 79)	Männlich: 119 (63,0 %) Weiblich: 70 (37,0 %)	< 10 %: 10 (5,3 %) 10 % bis < 50 %: 49 (25,9 %) ≥ 50 %: 130 (68,8 %)
20120310 Salvage-Therapie	1.139 <sup>b</sup>	18 bis 34: 542 (47,6 %) 35 bis 54: 436 (38,3 %) ≥ 55: 161 (14,1 %)	18 bis 34: 542 (47,6 %) 35 bis 54: 436 (38,3 %) 55 bis 64: 117 (10,3 %) ≥ 65: 44 (3,9 %)	35,0 (18, 83)	Männlich: 657 (58,0 %) Weiblich: 482 (42,0 %)	> 5 % bis 50 %: 29 (3,0 %) 50 % oder höher: 618 (54,0 %) Nicht verfügbar für Patient: 142 (12,0 %) Nicht verfügbar für Studiengruppe: 350 (31,0 %)
Studie Gruppe	N	Einschlusskriterien für Krankheitsstadium erfüllt <sup>c</sup> n (%)	Ethnie <sup>c</sup> n (%)	Geografische Region <sup>c</sup> n (%)	Anzahl vorheriger Rezidive <sup>c</sup> n (%)	Vorangegangene alloHSZT und vorherige Rezidive <sup>c</sup> n (%)
MT103-211 Blinatumomab	189 <sup>a</sup>	Primär refraktär: 16 (8,5 %) Rezidiv ≤ 12 Monate nach alloHSZT: 39 (20,6 %) In erste Salvage nach erster Remissionsdauer von ≤ 12 Monaten: 23 (12,2 %) In zweiter oder höherer Salvage-Therapie: 108 (57,1 %) Keine Kriterien erfüllt: 3 (1,6 %)	Weiß: 145 (85,8 %) Asiatisch: 6 (3,6 %) Schwarze / Afroamerikaner: 7 (4,1 %) Indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen: 1 (0,6 %) Hawaiianische / andere Pazifik-Insulaner: 1 (0,6 %) Andere: 9 (5,3 %) Nicht erfasst: 20	Europa: 95 (50,3 %) USA: 94 (49,7 %)	0: 16 (8,5 %) 1: 107 (56,6 %) 2: 46 (24,3 %) > 2: 20 (10,6 %)	Vorangegangene alloHSZT: 64 (33,9 %) Keine vorausgehende alloHSZT, kein vorheriges Rezidiv: 16 (8,5 %) Keine vorausgehende alloHSZT, 1 vorheriges Rezidiv: 84 (44,4 %) Keine vorausgehende alloHSZT, 2 vorherige Rezidive: 22 (11,6 %) Keine vorausgehende alloHSZT, > 2 vorherige

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

0Rezidive: 3 (1,6 %)						
<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Dauer seit vorheriger alloHSZT<sup>c</sup> (Monate)</b> Median (Min, Max)	<b>Anzahl vorangegangener Salvage-Therapien<sup>c</sup></b> n (%)	<b>Dauer seit initialer Diagnose<sup>c</sup> (Monate)</b> Median (Min, Max)	<b>Dauer zwischen erster Remission und erstem Rezidiv<sup>c</sup> (Monate)</b> Median (Min, Max)	<b>Dauer seit letztem Rezidiv<sup>c</sup> (Monate)</b> Median (Min, Max)
MT103-211 Blinatumomab	189 <sup>a</sup>	9,69 (3,3; 40,2) n.a.: 125	Keine vorangegangene Salvage-Therapie: 38 (20,1 %) 1 vorangegangene Salvage-Therapie: 77 (40,7 %) 2 vorangegangene Salvage-Therapien: 42 (22,2 %) > 2 vorangegangene Salvage-Therapien: 32 (16,9 %)	16,59 (1,9; 249,0)	7,77 (1,7; 11,7) n.a. oder fehlend: 11	1,38 (0,1; 56,8) n.a. oder fehlend: 16
<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Dauer zwischen erster alloHSZT und darauf folgendem Rezidiv<sup>c</sup> (Monate)</b> Median (Min, Max)	<b>Ausgangswert der ANC<sup>c</sup> (10<sup>9</sup>/l)</b> Median (Min, Max)	<b>Ausgangswert der ANC<sup>c</sup> (%)</b> Median (Min, Max)	<b>Hämoglobin zu Studienbeginn<sup>c</sup> (g/l)</b> Median (Min, Max)	<b>Absolute Leukozyten<sup>c</sup> (10<sup>9</sup>/l)</b> Median (Min, Max)
MT103-211 Blinatumomab	189 <sup>a</sup>	7,41 (0,5; 65,1) n.a. oder fehlend: 125	1,08 (0,0; 21,8) Fehlend: 6	37,00 (0,0; 94,5) Fehlend: 6	100,00 (70,0; 143,0)	2,90 (0,1; 112,5)

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

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Ausgangswert der Thrombozytenzahl<sup>c</sup> (10<sup>9</sup>/l) Median (Min, Max)</b>	<b>Blasten im peripheren Blut<sup>c</sup> (%) Median (Min, Max)</b>	<b>Therapielinien<sup>c</sup> n (%)</b>	
MT103-211 Blinatumomab	189 <sup>a</sup>	42,0 (2,0; 496,0)	10,0 (0,0; 100,0) Fehlend: 36	Initialtherapie: 189 (100 %) In erster Salvage: 151 (79,9 %) In zweiter Salvage: 74 (39,2 %) In höherer Salvage: 32 (16,9 %)	
<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Vorbehandlung n (%)</b>	<b>Refraktär zur vorangegangenen Behandlung n (%)</b>	<b>Vorangegangene alloHSZT n (%)</b>	<b>Jahre der Diagnose n (%)</b>
20120310 Salvage- Therapie	1.139 <sup>b</sup>	In erster Salvage: 763 (67,0 %) In zweiter oder höherer Salvage: 370 (32,0 %)	Ja: 142 (12,0 %) Nein: 995 (87,0 %)	Ja: 189 (17,0 %) Nein: 932 (82,0 %)	1990 bis 1999: 366 (32,0 %) 2000 oder später: 773 (68,0 %)
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS / FAS) der Studie MT103-211.  b: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Endpunktdaten für CRsg oder OS in Ph<sup>+</sup> Analyse-Set der Studie 20120310.  c: Charakteristikum wurde nicht in Studie 20120310 erfasst.  d: Dieses Charakteristikum wurde in der Studie 20120310 als Blasten im Knochenmark bei Diagnose definiert.</p> <p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; CR: Komplette Remission; CRsg: CR laut Studiengruppen /-zentren; FAS: Full-Analysis-Set; Max.: Maximum; Min.: Minimum; n.a.: nicht angegeben; OS: Gesamtüberleben; PAS: primäres Analyse-Set; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia-Chromosom negativ; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

*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 MT103-211 (Amgen 2014b)**

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab wurde die einarmige, multizentrische und offene Phase II Studie MT103-211 herangezogen. Die Studie wurde an 37 Zentren in Deutschland, Italien, Spanien, Frankreich, Großbritannien und den USA durchgeführt. Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL. Die sekundären Studienziele waren die Untersuchung der Sicherheit und Pharmakokinetik sowie der Pharmakodynamik von Blinatumomab.

Blinatumomab wurde als kontinuierliche intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht. Eine vierwöchige kontinuierliche Infusion mit konstanter Flussrate und einer anschließenden zweiwöchigen behandlungsfreien Zeitspanne bildeten einen Zyklus. Die Patienten erhielten einen bis fünf Behandlungszyklen, wobei Zyklus drei bis fünf nur bei Patienten mit CR oder CRh nach zwei Zyklen als Konsolidierungstherapie verabreicht werden konnte (vgl. Abbildung 4-4). Die Zieldosis betrug 28 µg/Tag. An den ersten sieben Behandlungstagen im ersten Zyklus betrug die Anfangsdosis 9 µg/Tag und wurde ab der zweiten Woche auf die Zieldosis von 28 µg/Tag erhöht.

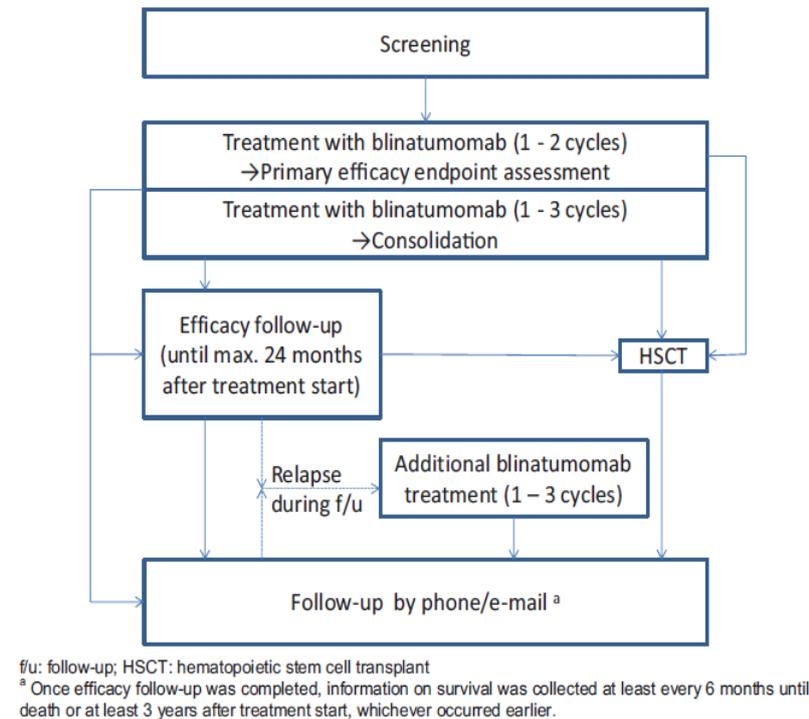


Abbildung 4-4: Studienschema der Studie MT103-211

Quelle: (Amgen 2014b)

Alle dokumentierten Parameter wurden ausgewertet und die Zusammenfassung der Daten erfolgte deskriptiv. Es erfolgte die Testung einer einseitigen Hypothese ( $H_0: \pi \leq 30\%$  versus  $H_1: \pi > 30\%$ ). Eine Beschreibung der Studie ist im Anhang 4-E dargestellt.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte basieren auf dem primären Analyse-Set (PAS), das Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab (in den ersten zwei Behandlungszyklen) erhielten, einschloss. Der Datenschnitt für das PAS war am 10. Oktober 2013. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) umfassen zudem Ereignisse, die seit dem 10. Oktober 2013 bis zum 30. März 2014 erfasst wurden.

Insgesamt wurden 189 Patienten in die Studie MT103-211 eingeschlossen und ausgewertet (vgl. Tabelle 4-33). Das mediane Alter betrug 39 Jahre (Spanne 18 bis 79 Jahre). Über die Hälfte der Patienten war männlich (63,0 %) und von weißer ethnischer Herkunft (85,8 %). Die Anteile der Patienten aus Europa und den Vereinigten Staaten waren vergleichbar (50,3 % vs. 49,7 %). Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten hatte bereits eine oder mehrere Salvage-Therapien erhalten (> 79 %). Eine vorangegangene alloHSZT war bei 33,9 % der Patienten durchgeführt worden. Im Median betrug der Zeitraum zwischen Studienbeginn und vorheriger alloHSZT 9,69 Monate (Spanne 3,3 bis 40,2 Monate). Die mediane Dauer zwischen erster alloHSZT und darauf folgendem Rezidiv betrug 7,41 Monate (Spanne 0,5 bis 65,1 Monate), die mediane Dauer zwischen erster Remission und erstem Rezidiv 7,77 Monate (Spanne 1,7 bis 11,7 Monate). Zu Studienbeginn hatte ein Großteil der Patienten über 50 % Blasten im Knochenmark (68,8 %) und eine niedrige ANC (Median: 1,08

pro  $10^9/l$ , Spanne: 0,0 bis 21,8 pro  $10^9/l$ ) sowie eine niedrige Thrombozytenzahl (Median: 42,0 pro  $10^9/l$ , Spanne: 2,0 bis 496,0 pro  $10^9/l$ ).

### **Studie 20120310 (Amgen 2014a)**

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab wird die retrospektive Kohortenstudie 20120310 herangezogen. Um den klinischen Erfolg einer Salvage-Chemotherapie bei Patienten mit r/r ALL zu bewerten, wurde eine gewichtete Analyse durchgeführt. Durch die Gewichtung und Adjustierung der Daten konnten die Wirksamkeitsdaten der retrospektiven Kohortenstudie mit Studie MT103-211 verglichen werden.

Studie 20120310 basiert auf retrospektiven Daten aus ALL-Studiengruppen in Europa und den USA. Die klinischen Daten aus den EU-Studiengruppen stammen unter anderem aus Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien, Polen, Großbritannien und Tschechien. Die US-amerikanischen Daten stammen aus den Studienzentren MD Anderson Cancer Center, Cleveland Clinic und Dana Farber Cancer Institute. Eine Beschreibung der Studie ist im Anhang 4-E dargestellt.

Studie 20120310 umfasst Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL in zwei Analyse-Sets ( $Ph^+$  und  $Ph^-$  Analyse-Set). Die primären Analysen basierten auf dem  $Ph^-$  Analyse-Set (Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) mit diagnostizierter  $Ph^-$  Erkrankung), das insgesamt 1.139 Patientendaten beinhaltet. Die Nutzung des retrospektiven Datensets von erwachsenen Patienten mit B-Vorläufer ALL aus Studienzentren und der Umfang der Datenbasis ermöglicht die Berechnung einer präzisen Schätzung für CR und OS.

In der retrospektiven Kohortenstudie wurden die Auswertungen in sechs Strata durch die Kombination von Alter ( $< 35$  Jahre;  $\geq 35$  Jahre) und vorangegangenen Therapielinien (r/r mit vorangegangener alloHSZT; keine vorangegangene alloHSZT und im ersten Rezidiv bzw. in erster Salvage; keine vorangegangene alloHSZT und im zweiten oder weiteren Rezidiv bzw. in zweiter oder weiterer Salvage) nach den Anteilen per Stratum in der Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert. Durch diese Adjustierung ist ein Vergleich der Ergebnisse aus den beiden Studien möglich.

Das PAS ist das  $Ph^-$  Analyse-Set, das u.a. Daten zum OS und zur CRsg (CR laut Studiengruppen / -zentren, inklusive CRi und CRp) enthält. Dieses wird zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt (vgl. Tabelle 4-33). Daten je Endpunkt wurden in Abhängigkeit der Datenverfügbarkeit (aus den Studienzentren / -gruppen) und Eignung zur Gewichtung mit Studie MT103-211 herangezogen.

Das mediane Alter der Patienten in Studie 20120310 betrug 35 Jahre (Spanne: 18 bis 83 Jahre), das vergleichbar mit dem Alter der Patienten der Studie MT103-211 war. Mehr als die Hälfte der Patienten in Studie 20120310 war männlich (58,0 %) und in erster Salvage (67,0 %). Eine vorangegangene alloHSZT hatten 17,0 % der Patienten erhalten. Die meisten

Patienten hatten bei Diagnose mehr als 50 % Blasten im Knochenmark (54,0 %). Ein Anteil von 68,0 % der Patienten wurde während bzw. nach dem Jahr 2000 mit r/r ALL diagnostiziert.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Zulassungsstudie MT103-211 ist eine multizentrische Studie, die in 37 Zentren in Europa und den USA durchgeführt wurde. Es nahmen insgesamt neun deutsche Studienzentren teil, was einem Anteil von 24 % entspricht. Insgesamt stammen mehr als 50 % der Patienten aus Europa. Des Weiteren wurde Blinatumomab in Deutschland entwickelt und wird weiterhin im Rahmen von Studien untersucht.

Die Ergebnisse der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 umfassen Daten aus sieben europäischen und drei amerikanischen Studienzentren. Die Ergebnisse der retrospektiven Kohortenstudie umfassen zu 19,6 % (verfügbare Daten zu CRsg oder OS) bzw. 27,6 % (verfügbare Daten zu CRsg) Daten aus deutschen Studienzentren. Gleichzeitig stellt die retrospektive Kohortenstudie den bisher größten verfügbaren Datenbestand in der Population der Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL dar und kann daher als repräsentativ für die Therapie angesehen werden.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie und der retrospektiven Kohortenstudie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und spiegeln diesen wider.

#### 4.3.2.3.2.2 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 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
MT103-211	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja

Studie MT103-211 ist eine offene, einarmige Studie. Methodisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene daher nicht möglich.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte für Studie 20120310 wird nicht durchgeführt, da es sich um eine retrospektive Kohortenstudie handelt.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben (OS) – 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 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MT103-211	<p>Zeitraum von erster Infusion mit Blinatumomab im ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache oder zum Datum der letzten Nachbeobachtung.</p> <p>Das OS wurde in der regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Analysen bezogen Patienten im PAS ein. Die Kaplan-Meier-Methode wurde angewendet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts OS bezog Patienten in Studie MT103-211 ein, die mindestens eine Infusion Blinatumomab (in den ersten zwei Behandlungszyklen) erhielten (PAS). Patienten mit fehlenden Werten wurden als non-Responder gezählt.</p> <hr/> <p>Unterstützende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtüberleben (OS) – Analyse zum Zeitpunkt Tag 36</u> (Ende des ersten Behandlungszyklus plus eine Woche)</li> <li>• <u>Gesamtüberleben (OS) – Analyse zum Zeitpunkt Tag 77</u> (Ende des zweiten Behandlungszyklus plus eine Woche).</li> </ul>
20120310	<p>Zeitraum vom Beginn der Salvage-Therapie bzw. der letzten Salvage-Therapie bei Patienten mit multiplen Linien an Salvage-Chemotherapien bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Das OS wurde in sechs Strata durch die Kombination von Alter (&lt; 35 Jahre; ≥ 35 Jahre) und vorangegangenen Therapielinien (r/r mit vorangegangener alloHSZT; keine vorangegangene alloHSZT und im ersten Rezidiv oder Salvage; keine vorangegangene alloHSZT und im zweiten oder weiteren Rezidiv oder Salvage) nach den Anteilen per Stratum in der Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert. Durch diese Adjustierung sind die Ergebnisse in beiden Studien vergleichbar.</p>
<p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; OS: Gesamtüberleben; PAS: Primäres Analyse-Set; r/r: rezidiert / refraktär</p>	

*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.*

Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MT103-211	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es sich sowohl bei Studie MT103-211 als auch der retrospektiven Kohortenstudie (20120310) um einarmige Studien handelt, ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene nicht bestimmbar.

*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.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts OS in der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie 20120310, einschließlich unterstützender Subkategorien, dargestellt.

Tabelle 4-37: Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Gesamtüberleben (OS)								
Studie	Blinatumomab				Salvage-Therapie			
	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>	Median (Monate) [95 %-KI]	Min / Max (Monate)	N <sup>c</sup>	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>d</sup>	Min / Max (Monate)
Studie MT103-211, PAS	189	116 (61,4 %)	6,1 [4,2; 7,5]	0,2 / 17,8	–	–	–	–
Studie 20120310	–	–	–	–	1.112	n.a.	3,3 [2,8; 3,6]	n.a.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211.

b: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Tod jeglicher Ursache). Die Anzahl der Patienten mit Zensurierung (Patienten waren zum Datum der letzten Nachbeobachtung nicht verstorben) wird nicht dargestellt.

c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Endpunktdaten im Ph-Analyse-Set für die gewichtete Analyse der Studie 20120310.

d: Das Ergebnis wurde nach den Anteilen in den sechs Strata durch die Kombination von Alter und vorangegangenen Therapielinien in Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert. Das KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten

KI: Konfidenzintervall; Min / Max: Minimum / Maximum; n.a.: nicht angegeben; OS: Gesamtüberleben; PAS: Primäres Analyse-Set

Quelle: (Amgen 2014a, 2014b)

In Studie MT103-211 waren bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 116 der 189 Patienten (61,4 %) im PAS verstorben (Tod jeglicher Ursache). Das mediane OS lag bei 6,1 Monaten (vgl. Tabelle 4-37, Abbildung 4-5), bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,8 Monaten (95 %-KI [7,1 Monate; 12,0 Monate]). Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 27,9 % (95 %-KI [20,3 %; 36,1 %]).

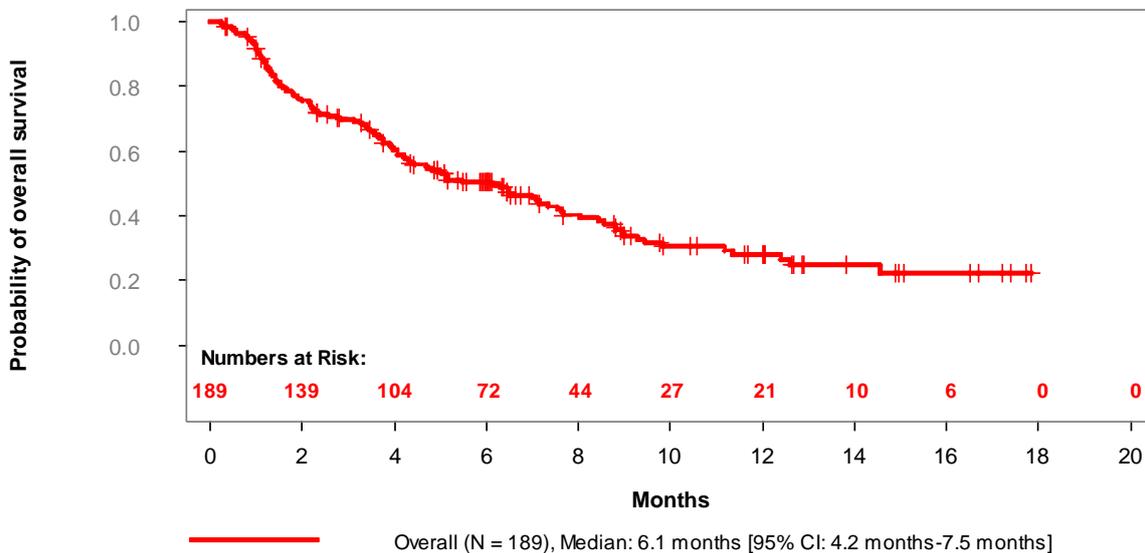


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im PAS (Studie MT103-211)

Quelle: (Amgen 2014b)

Im Vergleich zu den Registerdaten aus Studie 20120310, in der Patienten, die mit einer Salvage-Chemotherapie behandelt wurden, ein medianes OS von 3,3 Monaten aufwiesen, zeigte Blinatumomab mit einem medianen Überleben von 6,1 Monaten eine deutliche Verlängerung des Überlebens der Patienten (vgl. Tabelle 4-37, Abbildung 4-5). Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in Studie 20120310 lag bei 15 % (95 %-KI [13 %; 18 %]).

Tabelle 4-38: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Ansprechen, bestimmt zum Zeitpunkt Tag 36 und Tag 77 (Landmark-Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Ansprechen, bestimmt zum Zeitpunkt Tag 36 und Tag 77 (Landmark-Analyse)</b>				
	<b>Blinatumomab</b>			
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>	<b>Min / Max (Monate)</b>
<b>OS – Analyse zum Zeitpunkt Tag 36 (Ende des ersten Behandlungszyklus plus eine Woche)</b>				
Studie MT103-211, PAS <b>CR / CRh</b>	60	22 (36,7 %)	11,2 [7,8; n.b.]	1,2 / 16,7
<b>Non-Responder</b>	101	71 (70,3 %)	3,0 [2,4; 4,0]	0,1 / 16,1
<b>OS – Analyse zum Zeitpunkt Tag 77 (Ende des zweiten Behandlungszyklus plus eine Woche)</b>				
Studie MT103-211, PAS <b>CR / CRh</b>	79	27 (34,2 %)	9,9 [6,8; n.b.]	0,3 / 15,3
<b>Non-Responder</b>	50	36 (72,0 %)	2,7 [1,6; 4,5]	0,0 / 14,7
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211.  b: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Tod jeglicher Ursache). Die Anzahl der Patienten mit Zensurierung (Patienten waren zum Datum der letzten Nachbeobachtung nicht verstorben) wird nicht dargestellt.  c: Das KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten  CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung;  KI: Konfidenzintervall; Min / Max: Minimum / Maximum; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben;  PAS: Primäres Analyse-Set  Quelle: (Amgen 2014b)</p>				

Bei Patienten, die bis zum Zeitpunkt Tag 36 (Ende des ersten Behandlungszyklus plus eine Woche) mit einer CR / CRh angesprochen hatten, lag das mediane OS bei 11,2 Monaten. Bei Patienten mit einer CR / CRh bis zum Zeitpunkt Tag 77 (Ende des zweiten Behandlungszyklus plus eine Woche) lag das mediane OS bei 9,9 Monaten in der Landmark-Analyse. Patienten, die eine CR / CRh zum Tag 36 bzw. 77 nicht erreicht hatten und nicht verstorben waren, hatten ein medianes OS von 3,0 bzw. 2,7 Monaten (vgl. Tabelle 4-38).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „OS“ in den Analyse-Sets EFS und PPS sind konsistent zu den Ergebnissen der PAS (Amgen 2014b).

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### **4.3.2.3.3.2 Komplette Remission (CR / CRh) – 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 4-39: Operationalisierung des Endpunkts CR / CRh – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MT103-211	<p>Anteil an Patienten, die eine CR oder CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreicht haben.</p> <p>Definition:</p> <p><u>CR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5\%</math> Blasten im Knochenmark</li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>• Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombozyten <math>&gt; 100.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math> und</li> <li>- ANC <math>&gt; 1.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math></li> </ul> </li> </ul> <p><u>CRh:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5\%</math> Blasten im Knochenmark</li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>• Partielle Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombozyten <math>&gt; 50.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math> und</li> <li>- ANC <math>&gt; 500</math> pro <math>\mu\text{l}</math></li> </ul> </li> </ul> <p>Extramedulläre Läsionen wurden nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al. 2007) ausgewertet. Alle hämatologischen Auswertungen des Knochenmarks wurden in einem zentralen Referenzlabor geprüft.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab bezog Patienten in Studie MT103-211 ein, die mindestens eine Infusion Blinatumomab (in den ersten zwei Behandlungszyklen) erhielten (PAS). Patienten mit fehlenden Werten wurden als non-Responder gezählt.</p> <hr/> <p>Unterstützende Endpunkte:</p> <p><u>Dauer bis zur CR / CRh; Dauer bis zur CR</u>, sind definiert als Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab bis zum Erreichen einer CR oder CRh bzw. nur CR. Die Analysen bezogen Patienten im PAS ein. Die Kaplan-Meier-Methode wurde angewendet.</p> <p><u>Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</u>, ist definiert anhand der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5\%</math> Blasten im Knochenmark</li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unzureichende Erholung der peripheren Blutwerte: Thrombozyten <math>\leq 50.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math> und / oder ANC <math>\leq 500</math> pro <math>\mu\text{l}</math></li> </ul> </li> </ul>
20120310	<p>Studiengruppen / -zentren konnten Patienten zur Auswertung einschließen, die neben CR / CRh auch CR mit unvollständiger hämatologischer Wiederherstellung (CRi) oder CR mit unvollständiger Thrombozytenerholung (CRp) erreicht hatten. CRi und CRp wurde anhand folgender Kriterien definiert:</p> <p><u>CRi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes, d.h. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombozyten <math>&gt; 100.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math> oder</li> <li>- ANC <math>&gt; 1.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math></li> </ul> </li> </ul> <p><u>CRp:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenerholung, d.h. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombozyten <math>&lt; 100.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math></li> <li>- ANC <math>&gt; 1.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math></li> </ul> </li> </ul>

Die CRsg wurde in sechs Strata durch die Kombination von Alter (< 35 Jahre; ≥ 35 Jahre) und vorangegangenen Therapielinien (r/r mit vorangegangener alloHSZT; keine vorangegangene alloHSZT und im ersten Rezidiv oder Salvage; keine vorangegangene alloHSZT und im zweiten oder weiteren Rezidiv oder Salvage) nach den Anteilen per Stratum in der Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert. Durch diese Adjustierung sind die Ergebnisse in beiden Studien vergleichbar.
alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: CR mit unvollständiger hämatologischer Wiederherstellung; CRp: CR mit unvollständiger Thrombozytenerholung; CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren; PAS: Primäres Analyse-Set; r/r: rezidiert / refraktär

*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.*

Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte des Endpunkts CR / CRh – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MT103-211	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es sich sowohl bei Studie MT103-211 als auch der retrospektiven Kohortenstudie (20120310) um einarmige Studien handelt, ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene nicht bestimmbar.

*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.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Kombinationsendpunkts Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab in der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie 20120310, einschließlich unterstützender Subkategorien, dargestellt.

Tabelle 4-41: Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab bzw. Rate der CRsg unter Salvage-Therapie – weitere Untersuchungen

<b>Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (MT103-211) bzw. Rate der CRsg unter Salvage-Therapie (20120310)</b>				
	<b>Blinatumomab</b>		<b>Salvage-Therapie</b>	
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup> [95 %-KI]<sup>d</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>n (%) [95 %-KI]<sup>d</sup></b>
Studie MT103-211, PAS	189	81 (42,9 %) [35,7 %; 50,2 %]	–	–
Studie 20120310	–	–	694	186 (24,0 %) [20,0 %; 27,0 %]
<b>Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</b>				
Studie MT103-211, PAS	189	63 (33,3 %) [26,7 %; 40,5 %]	–	–
<b>Rate der CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</b>				
Studie MT103-211, PAS	189	18 (9,5 %) [5,7 %; 14,6 %]	–	–
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211.  b: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis.  c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Endpunktdaten im Ph<sup>1</sup> Analyse-Set für die gewichtete Analyse der Studie 20120310; Ergebnis wurde nach den Anteilen in den sechs Strata durch die Kombination von Alter und vorangegangenen Therapielinien in Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert.  d: Das KI wurde mithilfe des exakten Fisher Tests berechnet.</p> <p>PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten  CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung;  CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren; KI: Konfidenzintervall; PAS: Primäres Analyse-Set  Quelle: (Amgen 2014a, 2014b)</p>				

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab haben 81 der 189 Patienten (42,9 %) im PAS eine CR oder CRh erreicht. Dabei haben 33,3 % der Patienten eine CR und 9,5 % der Patienten eine CRh erreicht (vgl. Tabelle 4-41).

Im Vergleich zur gewichteten Analyse aus Studie 20120310, in der Patienten mit Salvage-Therapie eine CRsg-Rate von 24,0 % erreichten, zeigte Blinatumomab einen deutlichen Vorteil beim Erreichen einer kompletten Remission (42,9 %, vgl. Tabelle 4-41).

Tabelle 4-42: Rate eines blastenfreien hypoplastischen oder aplastischen Knochenmarks und Dauer bis zur CR / CRh – weitere Untersuchungen

<b>Rate eines blastenfreien hypoplastischen oder aplastischen Knochenmarks und Dauer bis zur CR / CRh</b>				
	<b>Blinatumomab</b>			
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup> [95 %-KI]<sup>c</sup></b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>	<b>Min / Max (Monate)</b>
<b><i>Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</i></b>				
Studie MT103-211, PAS	189	17 (9,0 %) [5,3 %; 14,0 %]	–	–
<b><i>Dauer bis zur CR / CRh</i></b>				
Studie MT103-211, PAS	189	82 (43,4 %) <sup>d</sup>	2,3 [1,7; 2,3]	0,2 / 3,8
<b><i>Dauer bis zur CR</i></b>				
Studie MT103-211, PAS	189	67 (35,4 %) <sup>d</sup>	2,5 [2,3; 4,1]	0,2 / 8,7
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211. b: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis. Anzahl der Patienten mit Zensurierung (Dauer bis zur CR / CRh: Keine CR / CRh, n=107 (56,6 %); Dauer bis zur CR: Keine CR, n=122 (64,6 %)) wird nicht dargestellt. c: Das KI wurde mithilfe des exakten Fisher Tests berechnet. d: Das KI war nicht für Dauer bis zur CR / CRh und Dauer bis zur CR berechenbar. e: Das Konfidenzintervall wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung KI: Konfidenzintervall; Min / Max: Minimum / Maximum; PAS: Primäres Analyse-Set Quelle: (Amgen 2014b)				

Ein blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark konnte bei 17 der 189 Patienten (9,0 %) im PAS innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreicht werden (vgl. Tabelle 4-42).

Die mediane Dauer bis zu einer CR / CRh lag bei 189 Patienten im PAS bei 2,3 Monaten (vgl. Tabelle 4-42, Abbildung 4-6), bei einer medianen Beobachtungszeit von 1,4 Monaten (95 %-KI [1,1 Monate; 1,9 Monate]). 79 % der Patienten (64 von 81 Patienten) mit CR / CRh (innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab) erreichten bereits innerhalb des ersten Zyklus ein Ansprechen. Die mediane Dauer bis zu einer CR lag bei 189 Patienten im PAS bei 2,5 Monaten (vgl. Tabelle 4-42, Abbildung 4-7), bei einer medianen Beobachtungszeit von 1,6 Monaten (95 %-KI [1,2 Monate; 2,1 Monate]).

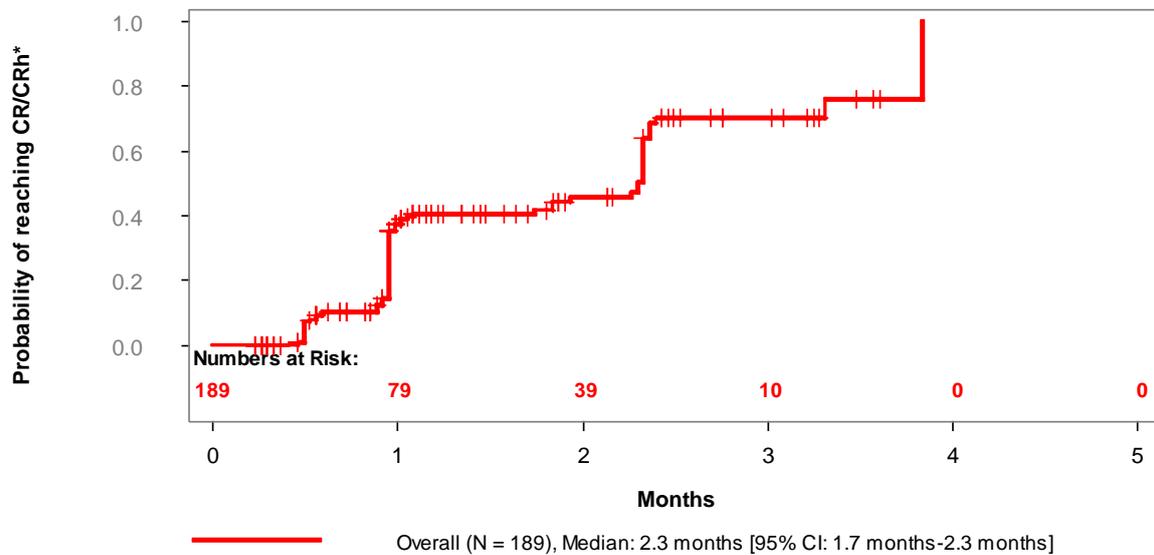


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer bis zur CR / CRh bei Patienten im PAS (Studie MT103-211)  
Quelle: (Amgen 2014b)

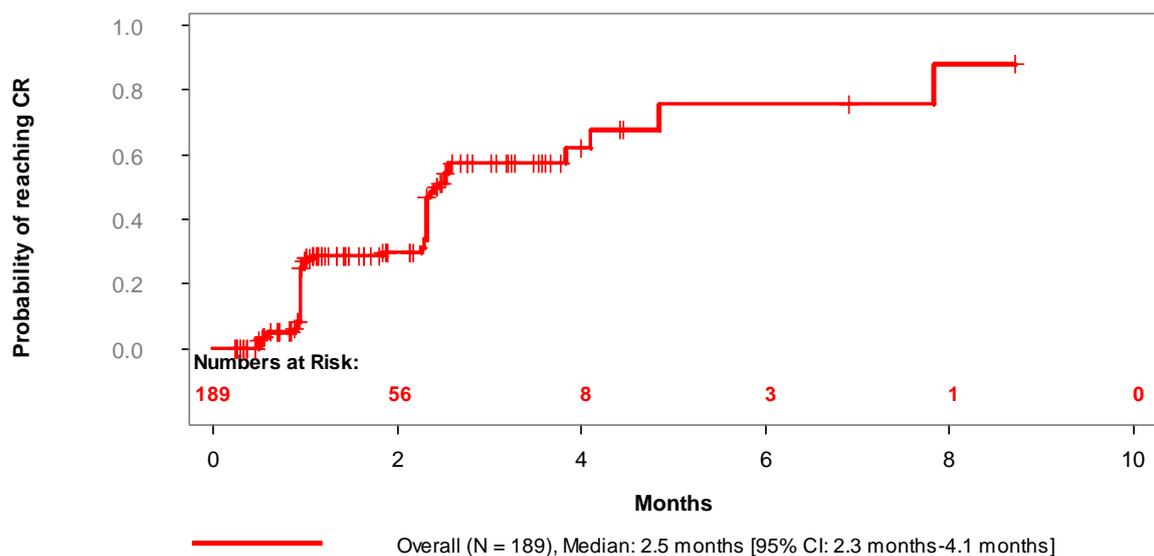


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer bis zur CR bei Patienten im PAS (Studie MT103-211)  
Quelle: (Amgen 2014b)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Endpunkte „Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab“, „Rate eines blastenfreien hypoplastischen oder aplastischen Knochenmarks innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab“ und

„Dauer bis zur CR / CRh“ in den Analyse-Sets EFS und PPS sind konsistent zu den Ergebnissen des PAS (Amgen 2014b).

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3 Chance auf Heilung („bridge to transplant“) – 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 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Chance auf Heilung („bridge to transplant“) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MT103-211	<p>Anteil der Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab eine CR oder CRh erreicht haben und in Remission eine alloHSZT erhalten haben.</p> <p>Extramedulläre Läsionen wurden nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma Kriterien ausgewertet (Cheson et al. 2007). Alle hämatologischen Auswertungen des Knochenmarks wurden in einem zentralen Referenzlabor überprüft.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts bezog Patienten ein, die mindestens eine Infusion Blinatumomab (in den ersten zwei Behandlungszyklen) erhielten (PAS). Patienten mit fehlenden Werten wurden als non-Responder gezählt.</p> <hr/> <p>Unterstützende Endpunkte:</p> <p><u>Dauer bis zur alloHSZT nach Erreichen einer CR / CRh</u> ist definiert als der Zeitraum ab Erreichen einer CR oder CRh innerhalb der ersten beiden Zyklen mit Blinatumomab bis zur alloHSZT.</p> <p><u>100-Tage-Mortalität nach alloHSZT</u>, ist definiert als Anteil der Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab eine CR oder CRh erreicht und eine alloHSZT erhalten haben und innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben waren. Dabei wurde die Mortalitätsrate bis zu 100 Tage nach der alloHSZT anhand der Kaplan-Meier-Methode für den Zeitraum ab der alloHSZT bis zum Tod oder zum Datum der zuletzt ausgewerteten Beobachtung untersucht. Die Analysen bezogen Patienten im PAS ein.</p>
20120310	<p>Anteil der Patienten, die unter Salvage-Therapie eine CRsg erreichten und eine alloHSZT erhalten hatten.</p> <p>Der Endpunkt wurde in sechs Strata durch die Kombination von Alter (&lt; 35 Jahre; ≥ 35 Jahre) und vorangegangenen Therapielinien (r/r mit vorangegangener alloHSZT; keine vorangegangene alloHSZT und im ersten Rezidiv oder Salvage; keine vorangegangene alloHSZT und im zweiten oder weiteren Rezidiv oder Salvage) nach den Anteilen per Stratum in der Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert. Durch diese Adjustierung sind die Ergebnisse in beiden Studien vergleichbar.</p>
<p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren; PAS: Primäres Analyse-Set; r/r: rezidiert / refraktär</p>	

*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.*

Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte des Endpunkts Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MT103-211	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es sich sowohl bei Studie MT103-211 als auch der retrospektiven Kohortenstudie (20120310) um einarmige Studien handelt, ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene nicht bestimmbar.

*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.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Endpunkt Chance auf Heilung (“bridge to transplant“) der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 und der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 dargestellt.

Tabelle 4-45: Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach Behandlung transplantiert wurden – weitere Untersuchungen

<b>Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden (MT103-211)</b>				
<b>Anteil der Patienten, die nach Salvage-Therapie eine alloHSZT erhalten hatten (20120310)</b>				
	<b>Blinatumomab</b>		<b>Salvage-Therapie</b>	
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup> [95 %-KI]<sup>e</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>n (%) [95 %-KI]<sup>e</sup></b>
Studie MT103-211, PAS <b>CR / CRh und alloHSZT<sup>d</sup></b>	189	32 (16,9 %) [11,9 %; 23,1 %]	–	–
Studie 20120310 <b>CRsg und alloHSZT<sup>f</sup></b>	–	–	808	71 (7,0 %) [5,0 %; 9,0 %]

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211.  
b: Anzahl der Patienten mit einer alloHSZT.  
c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Endpunktdaten im Ph<sup>+</sup> Analyse-Set für die gewichtete Analyse der Studie 20120310; Ergebnis wurde nach den Anteilen in den sechs Strata durch die Kombination von Alter und vorangegangenen Therapielinien in Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert.  
d: Anzahl der Patienten, die nach zwei Zyklen Blinatumomab eine CR / CRh erreichten (81 Patienten) und eine alloHSZT, ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation vor der HSZT, erhielten.  
e: Das KI wurde mithilfe des exakten Fisher Tests berechnet.  
f: Patienten in CRsg, die nach Salvage-Therapie eine alloHSZT erhalten haben (gewichtete Analyse).  
PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten  
alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission;  
CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren;  
KI: Konfidenzintervall; PAS: Primäres Analyse-Set; r/r: rezidiert / refraktär  
Quelle: (Amgen 2014a, 2014b)

Von den 81 Patienten in Studie MT103-211, die nach zwei Zyklen Blinatumomab eine CR / CRh erreichten, erhielten 32 Patienten (16,9 % von 189 Patienten) eine alloHSZT, ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation vor alloHSZT (vgl. Tabelle 4-45). Von den 63 Patienten, die nach zwei Zyklen Blinatumomab eine CR erreichten, erhielten 28 Patienten (14,8 %; 95 %-KI [10,1 %; 20,7 %]) bzw. von den 18 Patienten, die eine CRh erreichten, vier Patienten (2,1 %; 95 %-KI [0,6 %; 5,3 %]) eine alloHSZT in Remission (vgl. Tabelle 4-46).

Im Vergleich zur Salvage-Therapie in Studie 20120310, unter der 7,0 % der Patienten eine Remission (CRsg) erreichten und daraufhin eine alloHSZT erhalten hatten (71 von 808 Patienten), war die Transplantationsrate unter Blinatumomab mit 16,9 % deutlich höher (vgl. Tabelle 4-45).

Tabelle 4-46: Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden, stratifiziert nach Dauer von CR / CRh bis HSZT – weitere Untersuchung

<b>Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden, stratifiziert nach Dauer von CR / CRh bis HSZT</b>				
	<b>Blinatumomab</b>			
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Zensierung<sup>b</sup></b>	<b>Effektive Stichprobengröße<sup>c</sup></b>	<b>n (%)<sup>d</sup></b>
<b><i>Dauer von CR / CRh bis HSZT</i></b>				
Studie MT103-211, PAS				
<b>1 bis 3 Monate</b>	81	22	70,0	24 (34,3 %)
<b>4 bis 6 Monate</b>	35	17	26,5	6 (22,6 %)
<b>7 bis 9 Monate</b>	12	8	8,0	2 (25,0 %)
<b>≥ 10 Monate</b>	2	2	1,0	0 (0,0 %)
<b><i>Dauer von CR bis HSZT</i></b>				
Studie MT103-211, PAS				
<b>1 bis 3 Monate</b>	63	13	56,5	21 (37,2 %)
<b>4 bis 6 Monate</b>	29	15	21,5	5 (23,3 %)
<b>7 bis 9 Monate</b>	9	5	6,5	2 (30,8 %)
<b>≥ 10 Monate</b>	2	2	1,0	0 (0,0 %)
<b><i>Dauer von CRh bis HSZT</i></b>				
Studie MT103-211, PAS				
<b>1 bis 3 Monate</b>	18	9	13,5	3 (22,2 %)
<b>4 bis 6 Monate</b>	6	2	5,0	1 (20,0 %)
<b>7 bis 9 Monate</b>	3	3	1,5	0 (0,0 %)
<b>≥ 10 Monate</b>	0	0	0,0	0 (0,0 %)
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211. Dabei wurde nur HSZT in Remission berücksichtigt: die Patienten erhielten eine alloHSZT, nachdem sie eine CR oder CRh innerhalb von zwei Zyklen mit Blinatumomab ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation vor der HSZT erreicht hatten.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit einer Zensierung (Krankheitsprogression oder Tod oder Lost-to-follow-up).</p> <p>c: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten zum Beginn des Zeitintervalls minus die Hälfte der zensierten Patienten, basierend auf der Sterbetafel-Methode (Lifetable-Method). Die effektive Stichprobengröße ist zu interpretieren als die Anzahl der Patienten unter Risiko zu einem bestimmten Zeitpunkt adjustiert nach den zensierten Patienten.</p> <p>d: Anzahl der Patienten mit einer alloHSZT. Der prozentuale Anteil (Wahrscheinlichkeit) wurde basierend auf der Sterbetafel-Methode (Lifetable-Method) kalkuliert.</p> <p>Nach dem ersten Erreichen einer Remission. 1 bis 3 Monate entspricht 0 bis 91 Tage; 4 bis 6 Monate entspricht 92 bis 183 Tage; 7 bis 9 Monate entspricht 184 bis 274 Tage; ≥ 10 Monate entspricht 275 Tage oder länger.</p> <p>PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten  alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission;  CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; PAS: Primäres Analyse-Set;  Quelle: (Amgen 2014b)</p>				

Der Großteil der Patienten (34,3 %), die innerhalb von zwei Zyklen mit Blinatumomab eine CR oder CRh erreichten, konnte innerhalb der ersten drei Monate transplantiert werden (vgl. Tabelle 4-46).

Tabelle 4-47: 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT – weitere Untersuchungen

100-Tage-Mortalität nach alloHSZT					
	Blinatumomab				
Studie	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>d</sup>	Min / Max (Monate)	Mortalitätsrate bis zu 100 Tage nach alloHSZT (%) <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>d</sup>
Studie MT103-211, PAS	32	9 (28,1 %)	n.b. [4,2; n.b.]	0,0 / 12,1	11,3 % [0,0 %; 23,4 %]

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211.  
b: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Patienten, die innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben waren). Die Anzahl der Patienten mit Zensurierung (Patienten waren zum Datum der letzten Nachbeobachtung nicht verstorben) wird nicht dargestellt.  
c: Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 100 Tagen nach erfolgter alloHSZT zu versterben, berechnet anhand der Kaplan-Meier-Methode.  
d: Das KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.  
PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten  
alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; KI: Konfidenzintervall; Min / Max: Minimum / Maximum; n.b.: nicht bestimmbar; PAS: Primäres Analyse-Set  
Quelle: (Amgen 2014b)

Von 32 Patienten, die eine CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichten und danach eine alloHSZT erhalten hatten, waren 28,1 % der Patienten innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben (vgl. Tabelle 4-47, Abbildung 4-8). Dabei lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bis zu 100 Tage nach alloHSZT bei 88,7 % (vgl. Tabelle 4-47, Abbildung 4-8), bei einer medianen Beobachtungszeit von 7,4 Monaten (95 %-KI [2,0 Monate; 9,7 Monate]).

Die 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT ist unabhängig vom Wirkprinzip von Blinatumomab. Daher kann diese nicht durch Blinatumomab beeinflusst werden. Vielmehr ist der Erfolg einer alloHSZT, bezogen auf das Überleben, abhängig vom Gesundheitszustand des Patienten, der Anzahl der vorangegangenen Therapien und Nebenwirkungen, die mit einer Transplantation einhergehen. Die Wahrscheinlichkeit 100 Tage nach einer alloHSZT zu versterben, betrug in Studie MT103-211 11,3 %, während sie beispielsweise in der Untersuchung von Shouval et al. zwischen 3 % bis 68 % (individuelle Wahrscheinlichkeit nach logistischer Transformation) lag (Shouval et al. 2015).

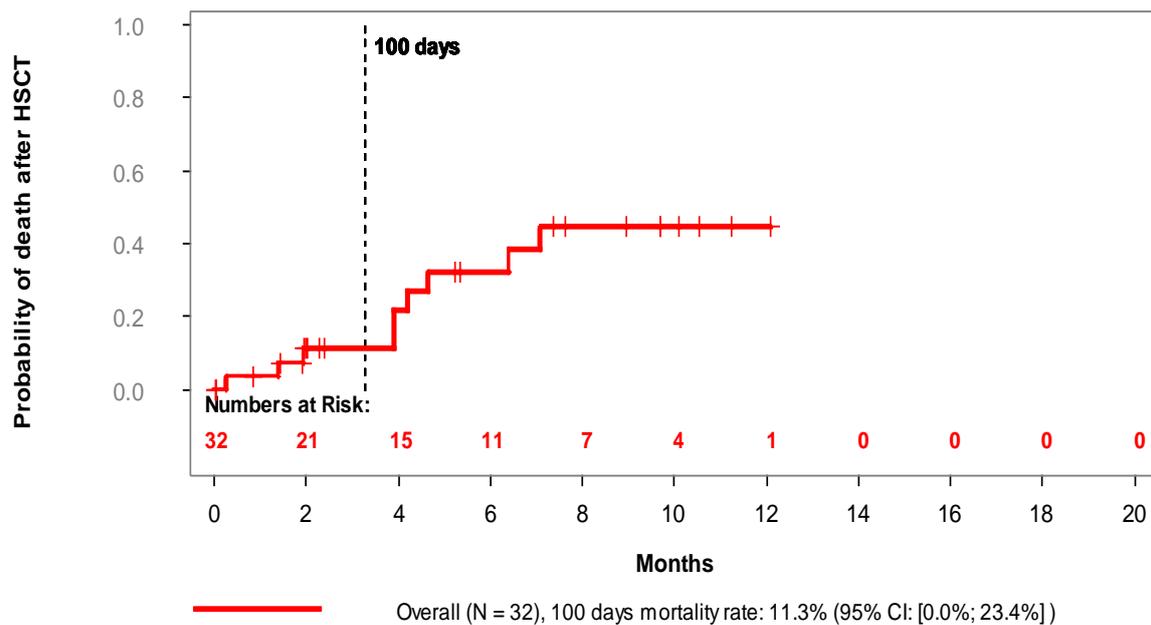


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT bei Patienten im PAS (Studie MT103-211)

Quelle: (Amgen 2014b)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden“ sowie der „100-Tage-Mortalität nach alloHSZT“ in den Analyse-Sets EFS und PPS sind konsistent zu den Ergebnissen des PAS (Amgen 2014b).

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3.4 MRD-Ansprechrates (MRD-Negativität) – 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 des Endpunkts MRD-Ansprechrates (MRD-Negativität) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MT103-211	<p>Das MRD-Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen (MRD-Negativität) wurde bestimmt durch eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter <math>10^{-4}</math> (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze <math>&lt; 10^{-4}</math> wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert.</p> <p>Die Auswertung der MRD erfolgte durch PCR-Analysen in einem zentralen Referenzlabor. Die Auswertung des Endpunkts wurde von einem unabhängigen DMC geprüft.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts bezog Patienten ein, die mindestens eine Infusion Blinatumomab (in den ersten zwei Behandlungszyklen) erhielten (PAS). Patienten mit fehlenden Werten wurden als non-Responder gezählt.</p> <p>Unterstützender Endpunkt:  <u>Komplettes MRD-Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen</u>: keine nachweisbaren leukämischen Zellen durch die PCR.</p>
20120310	Nicht erhoben.
DMC: Data Monitoring Committee; MRD: Minimale Resterkrankung; PAS: Primäres Analyse-Set; PCR: Polymerase-Kettenreaktion	

*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.*

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte des Endpunkts MRD-Ansprechrates (MRD-Negativität) – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MT103-211	Nein	Ja	Ja	Ja

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist methodisch nicht bestimmbar, da es sich um eine einarmige Studie (MT103-211) handelt.

*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.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen in der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211, einschließlich unterstützender Subkategorien, dargestellt.

Tabelle 4-50: MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen – weitere Untersuchungen

<b>MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen</b>		
	<b>Blinatumomab</b>	
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup> [95 %-KI]<sup>c</sup></b>
Studie MT103-211, PAS	189	65 (34,4 %) [27,6 %; 41,6 %]
<b>Komplette MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen</b>		
Studie MT103-211, PAS	189	53 (28,0 %) [21,8 %; 35,0 %]
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211. b: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis. c: Das KI wurde mithilfe des exakten Fisher Tests berechnet. PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten. KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; PAS: Primäres Analyse-Set; Quelle: (Amgen 2014b)		

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 65 der 189 Patienten (34,4 %) ein MRD-Ansprechen (Nachweisgrenze  $< 10^{-4}$  bzw. weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Ein komplettes MRD-Ansprechen (keinerlei nachweisbaren leukämischen Zellen) wurde bei 53 der 189 Patienten (28,0 %) erreicht (vgl. Tabelle 4-50). Ein MRD-Ansprechen wurde bei 63 Patienten bereits im ersten Zyklus erreicht (vgl. Tabelle 4-51).

Tabelle 4-51: Erstmaliges MRD-Ansprechen je Zyklus – weitere Untersuchungen

Erstmaliges MRD-Ansprechen je Zyklus			
	Blinatumomab		
Studie	Patienten im Zyklus		Patienten mit erstmaligem MRD-Ansprechen
	N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>
Studie MT103-211, PAS			
<b>Zyklus 1</b>	189	189	63
<b>Zyklus 2</b>	98	42	2
<b>Zyklus 3</b>	43	9	0
<b>Zyklus 4</b>	22	3	0
<b>Zyklus 5</b>	12	2	0

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211.  
b: Patienten, die den Zyklus begonnen haben und im vorangegangenen Zyklus kein MRD-Ansprechen erreicht haben. Anzahl wurde zur Berechnung des prozentualen Anteils herangezogen.  
c: Anzahl der Patienten mit erstmaligem MRD-Ansprechen im Zyklus.  
PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten  
KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; PAS: Primäres Analyse-Set  
Quelle: (Amgen 2014b)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Endpunkte „MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen“ sowie „komplettes MRD-Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen“ in den Analyse-Sets EFS und PPS sind konsistent zu den Ergebnissen der PAS (Amgen 2014b).

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3.5 Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) – 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 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MT103-211	<p>Zeitraum vom ersten Erreichen einer Remission bis zum ersten dokumentierten hämatologischen Rezidiv oder Tod aufgrund Krankheitsprogression bei Patienten, die sich in Remission (CR / CRh) befinden. Die Kriterien des hämatologischen Rezidivs sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Blasten im Knochenmark &gt; 5 % nach dokumentierter CR / CRh, oder</li> <li>• Nachweis von Blasten im peripheren Blutbild nach dokumentierter CR / CRh</li> </ul> <p>Extramedulläre Läsionen wurden nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma Kriterien (Cheson et al. 2007) ausgewertet. Alle hämatologischen Auswertungen des Knochenmarks wurden in einem zentralen Referenzlabor geprüft. Eine medizinische Überprüfung wurde durchgeführt, um Todesfälle zu identifizieren, die einer Krankheitsprogression zuzuordnen sind.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts bezog Patienten ein, die mindestens eine Infusion Blinatumomab (in den ersten zwei Behandlungszyklen) erhielten (PAS). Patienten mit fehlenden Werten wurden als non-Responder gezählt.</p>
20120310	Nicht erhoben.
CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; PAS: Primäres Analyse-Set	

*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.*

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte des Endpunkts Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MT103-211	Nein	Ja	Ja	Ja

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist methodisch nicht bestimmbar, da es sich um eine einarmige Studie (MT103-211) handelt.

*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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) in der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 dargestellt.

Tabelle 4-54: Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) – weitere Untersuchungen

<b>Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)</b>				
	<b>Blinatumomab</b>			
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>	<b>Min / Max (Monate)</b>
Studie MT103-211, PAS				
<b>Ereignis: Tod aufgrund Krankheitsprogression</b>	82	1 (1,2 %)	6,7 [5,1; n.b.]	0,1 / 16,5
<b>Ereignis: Rezidiv</b>		37 (45,1 %)		
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211, die eine CR oder CRh während des gesamten Studienzeitraums erreicht haben.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis. Die Anzahl der Patienten mit Zensurierung (Patienten beendeten die Studie in Remission (n=37 (45,1 %)) oder Tod aus anderen Gründen (n=7 (8,5 %))) wird nicht dargestellt. Die Summe der Anteile der Patienten mit dem Ereignis (Tod aufgrund Krankheitsprogression oder Rezidiv) ergibt daher nicht 100 %.</p> <p>c: Das KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten; KI: Konfidenzintervall; Min / Max: Minimum / Maximum; n.b.: nicht bestimmbar; PAS: Primäres Analyse-Set</p> <p>Quelle: (Amgen 2014b)</p>				

Die mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv nach Erreichen einer Remission betrug 6,7 Monate (vgl. Tabelle 4-54, Abbildung 4-9), bei einer medianen Beobachtungszeit von 8,0 Monaten.

Bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung war ein Patient (1,2 %) in Remission (CR / CRh) verstorben und 37 von 82 Patienten (45,1 %) rezidiert. Es wurden die Daten von 37 Patienten (45,1 %) aufgrund Beendigung der Studie in Remission und von sieben Patienten (8,5 %) aufgrund Tod aus anderen Gründen zensiert. Der mediane Beobachtungszeitraum war 8,0 Monate (95 %-KI [5,0 Monate; 9,4 Monate]).

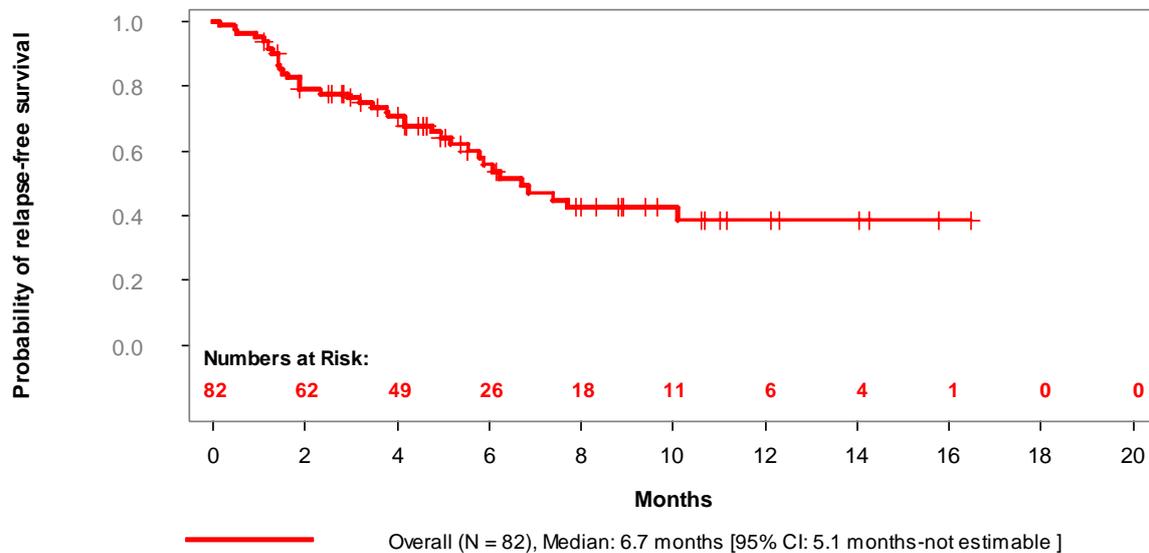


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv bei Patienten im PAS (Studie MT103-211)

Quelle: (Amgen 2014b)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv“ in den Analyse-Sets EFS und PPS sind konsistent zu den Ergebnissen der PAS (Amgen 2014b).

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3.6 Sicherheitsrelevante Endpunkte – 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 4-55: Operationalisierung der sicherheitsrelevanten Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MT103-211	<p>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE bis zum Datenschnitt (10. Oktober 2013). UE wurden mittels der MedDRA Kodierung Version 15 oder höher erfasst. Folgende Inzidenzen wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle UE</li> <li>• UE nach Therapiebeginn</li> <li>• UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTC</li> <li>• SUE</li> <li>• SUE nach Therapiebeginn</li> <li>• SUE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTC</li> <li>• Therapieunterbrechung aufgrund UE nach Therapiebeginn</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn</li> <li>• Tod aufgrund UE</li> <li>• UE von besonderem Interesse (basierend auf der Fachinformation (Amgen 2015), Abschnitt 4.4) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologische Ereignisse</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Zytokinfreisetzungssyndrom</li> <li>• Infusionsreaktionen</li> <li>• Tumorlyse-Syndrom</li> <li>• Neutropenie und febrile Neutropenie</li> <li>• Medikationsfehler</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Analyse der sicherheitsrelevanten Endpunkte bezog Patienten ein, die mindestens eine Infusion Blinatumomab in den ersten zwei Behandlungszyklen erhielten (FAS). UE, 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. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtern haben, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.</p> <p>Auswertungen der UE, die gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem unabhängigen DMC geprüft.</p> <p>UE von besonderem Interesse wurden anhand des MedDRA bevorzugten Bezeichnung oder Bezeichnung der hohen Ebene dargestellt und anhand des MedDRA in Systemorganklassen eingestuft.</p> <p>Alle sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden während der gesamten Studie regelmäßig erfasst.</p>
20120310	Nicht erhoben.
<p>CTC: Allgemeine Toxizitätskriterien; DMC: Data Monitoring Committee; FAS: Full-Analysis-Set; GCP: Good Clinical Practice; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

*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.*

Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte der sicherheitsrelevanten Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MT103-211	Nein	Ja	Ja	Ja

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist methodisch nicht bestimmbar, da es sich um eine einarmige Studie (MT103-211) handelt.

*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.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte in der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 dargestellt.

Tabelle 4-57: Sicherheitsrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen

<b>Sicherheitsrelevante Endpunkte</b>		
Studie MT103-211, FAS	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>
<b>UE (gesamt)</b>	189	188 (99,5 %)
<b>UE nach Therapiebeginn</b>		188 (99,5 %)
<b>UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTC</b>		155 (82,0 %)
<b>SUE (gesamt)</b>		127 (67,2 %)
<b>SUE nach Therapiebeginn</b>		121 (64,0 %)
<b>SUE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTC</b>		105 (55,6 %)
<b>Therapieunterbrechung aufgrund UE nach Therapiebeginn</b>		63 (33,3 %)
<b>Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn</b>		34 (18,0 %)
<b>Tod aufgrund UE</b>		31 (16,4 %)
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie MT103-211.  b: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zum Datenschnitt (10. Oktober 2013).  UE, 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. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert haben wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.  CTC: Allgemeine Toxizitätskriterien; FAS: Full-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegende UE;  UE Unerwünschte Ereignisse</p>		

Bis zum Datenschnitt traten bei 188 Patienten der 189 Patienten im FAS (99,5 %) mindestens ein UE bzw. ein UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf. Ein UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTC trat bei 82,0 % der Patienten auf. Bei 127 (67,2 %) bzw. 121 Patienten (64,0 %) wurde mindestens ein SUE bzw. SUE nach Therapiebeginn dokumentiert. Zu einer Therapieunterbrechung aufgrund eines UE nach Therapiebeginn kam es bei 63 Patienten (33,3 %). Bei 34 Patienten (18,0 %) wurde die Therapie aufgrund eines UE nach Therapiebeginn dauerhaft abgebrochen. Aufgrund von UE verstarben 31 Patienten (16,4 %) (vgl. Tabelle 4-57), darunter 20 Patienten an einer Infektion (vgl. Tabelle 4-59).

Die häufigsten UE (nach Preferred Term) waren Fieber (59,8 %), Kopfschmerzen (34,4 %), febrile Neutropenie (28,0 %) und periphere Ödeme (25,9 %).

Tabelle 4-58: UE von besonderem Interesse – neurologische Ereignisse – weitere Untersuchungen

<b>UE von besonderem Interesse – neurologische Ereignisse</b>		
Studie MT103-211, FAS	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>
<b>UE (gesamt)</b>	189	100 (52,9 %)
<b>SUE (gesamt)</b>		32 (16,9 %)
<b>Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn</b>		9 (4,8 %)
<b>Tod aufgrund UE</b>		0 (0,0 %)
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie MT103-211. b: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zum Datenschnitt (10. Oktober 2013). UE, 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. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert haben wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert. FAS: Full-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Bis zum Datenschnitt trat bei 100 der 189 Patienten im FAS (52,9 %) ein neurologisches Ereignis auf. Die am häufigsten aufgetretenen SUE nach Therapiebeginn umfassten Verwirrtheit, Tremor und Enzephalopathie (jeweils 2,6 %). Bei neun Patienten (4,8 %) waren neurologische Ereignisse Ursache für einen Therapieabbruch (vgl. Tabelle 4-58). Mehr als die Hälfte der neurologischen UE (66 von 98) traten nach Therapiebeginn innerhalb der ersten 15 Tage im ersten Zyklus auf.

Tabelle 4-59: UE von besonderem Interesse – Infektion – weitere Untersuchungen

<b>UE von besonderem Interesse – Infektion</b>		
Studie MT103-211, FAS	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>
<b>UE (gesamt)</b>	189	122 (64,6 %)
<b>SUE (gesamt)</b>		64 (33,9 %)
<b>Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn</b>		10 (5,3 %)
<b>Tod aufgrund UE</b>		20 (10,6 %)
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie MT103-211. b: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zum Datenschnitt (10. Oktober 2013). UE, 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. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert haben wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert. FAS: Full-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Bis zum Datenschnitt trat bei 122 der 189 Patienten im FAS (64,6 %) eine Infektion auf. Die am häufigsten als SUE aufgetretenen Infektionen nach Therapiebeginn (nach Preferred Term) waren Pneumonie (2,1 %) und Sepsis (1,1 %). 20 der 189 Patienten (10,6 %) verstarben an

einer Infektion (vgl. Tabelle 4-59). Infektionen traten bei fast Dreiviertel der Patienten innerhalb des ersten Behandlungszyklus auf.

Tabelle 4-60: UE von besonderem Interesse – Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS) – weitere Untersuchungen

<b>UE von besonderem Interesse – CRS</b>		
Studie MT103-211, FAS	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>
<b>UE (gesamt)</b>	189	24 (12,7 %)
<b>SUE (gesamt)</b>		1 (0,5 %)
<b>Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn</b>		0 (0,0 %)
<b>Tod aufgrund UE</b>		0 (0,0 %)
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie MT103-211. b: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zum Datenschnitt (10. Oktober 2013). UE, 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. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert haben wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert. CRS: Zytokinfreisetzungs-Syndrom; FAS: Full-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Bis zum Datenschnitt trat bei 24 der 189 Patienten im FAS (12,7 %) ein CRS auf. Bei keinem Patienten musste aufgrund eines CRS die Therapie dauerhaft abgebrochen werden (vgl. Tabelle 4-60). Kein Patient verstarb aufgrund eines CRS. Am häufigsten trat ein CRS (19 von 24) innerhalb der ersten sieben Tage des ersten Zyklus auf.

Tabelle 4-61: UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen – weitere Untersuchungen

<b>UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen</b>		
Studie MT103-211, FAS	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>
<b>UE (gesamt)</b>	189	54 (28,6 %)
<b>SUE (gesamt)</b>	189	2 (1,1 %)
<b>Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn</b>	189	0 (0,0 %)
<b>Tod aufgrund UE</b>	189	0 (0,0 %)
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie MT103-211. b: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zum Datenschnitt (10. Oktober 2013). UE, 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. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert haben wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert. FAS: Full-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Bei 54 der 189 Patienten im FAS (28,6 %) trat bis zum Datenschnitt eine Infusionsreaktion auf. Bei keinem Patienten musste aufgrund einer Infusionsreaktion die Therapie dauerhaft abgebrochen werden (vgl. Tabelle 4-61). Kein Patient verstarb aufgrund einer Infusionsreaktion.

Tabelle 4-62: UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom (TLS) – weitere Untersuchungen

<b>UE von besonderem Interesse – TLS</b>		
Studie MT103-211, FAS	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>
<b>UE (gesamt)</b>	189	8 (4,2 %)
<b>SUE (gesamt)</b>		1 (0,5 %)
<b>Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn</b>		0 (0,0 %)
<b>Tod aufgrund UE</b>		0 (0,0 %)
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie MT103-211. b: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zum Datenschnitt (10. Oktober 2013). UE, 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. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert haben wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert. FAS: Full-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegende UE; TLS: Tumorlyse-Syndrom; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Bei acht der 189 Patienten im FAS (4,2 %) trat bis zum Datenschnitt ein TLS auf. Bei keinem Patienten musste aufgrund des TLS die Therapie dauerhaft abgebrochen werden (vgl. Tabelle 4-62). Kein Patient verstarb aufgrund eines TLS. Mehr als die Hälfte der TLS-Fälle (fünf von acht) trat während der ersten sieben Tage des ersten Zyklus auf.

Bis zum Datenschnitt trat bei 81 der 189 Patienten im FAS (42,9 %) eine Neutropenie auf. Nach MedDRA Definition (Preferred Term), waren die häufigsten schwerwiegenden Ereignisse nach Therapiebeginn die febrile Neutropenie (3,2 %) und Neutropenie (2,1 %).

Tabelle 4-63: UE von besonderem Interesse – Medikationsfehler – weitere Untersuchungen

UE von besonderem Interesse – Medikationsfehler		
Studie MT103-211, FAS	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>
UE (gesamt)	189	6 (3,2 %)
SUE (gesamt)		6 (3,2 %)
Therapieabbruch aufgrund therapie-bedingter UE		0 (0,0 %)
Tod aufgrund UE		0 (0,0 %)

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie MT103-211.  
b: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zum Datenschnitt (10. Oktober 2013).  
UE, 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. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert haben wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.  
FAS: Full-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse  
Quelle:(Amgen 2014b)

Bei sechs der 189 Patienten im FAS (3,2 %) trat bis zum Datenschnitt ein Medikationsfehler auf. Bei keinem Patienten musste aufgrund eines Medikationsfehlers die Therapie dauerhaft abgebrochen werden (vgl. Tabelle 4-63). Kein Patient verstarb aufgrund eines Medikationsfehlers.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3.7 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.**

Für die nachfolgend dargestellten Endpunkte wurden in der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Medianes OS
- Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab
  - Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab
  - Rate der CR während des gesamten Studienzeitraums
- MRD-Ansprechrage und komplettes MRD-Ansprechen
  - Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab
  - Bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab

- Innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen)
- Mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Patienten mit CR / CRh)

Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Studie MT103-211 ist ein Homogenitäts- bzw. Interaktionstest nicht durchführbar. Daher wurden die Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier deskriptiv basierend auf Forest Plots (95 %-KI) dargestellt. Das Vorgehen (Auswertung basierend auf Forest Plots) ist bei einarmigen klinischen Studien üblich (Lehmacher und Hellmich 2008). Für die Überlebenszeit-Endpunkte werden die Ergebnisse tabellarisch dargestellt. Für Subgruppenmerkmale mit mehr als zwei Subgruppen wird im Folgenden ein Subgruppeneffekt abgeleitet, sofern sich das Konfidenzintervall einer Subgruppe nicht mit den Konfidenzintervallen der restlichen Subgruppen überlappt. Ist das Kriterium bei einem Subgruppenmerkmal getroffen, wird der Subgruppeneffekt beschrieben.

#### **4.3.2.3.3.7.1 Medianes OS**

Die Subgruppenanalyse bezog Patienten ein, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten (PAS). Für die Subgruppenanalysen des medianen OS werden die Ergebnisse tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-64: Subgruppenanalyse des medianen OS

<b>Medianes OS</b>			
	<b>Blinatumomab</b>		
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>
<b>Studie MT103-211, PAS</b>			
<b>Geografische Region</b>			
<b>Europa</b>	95	58 (61 %)	6,1 [4,1; 8,8]
<b>USA</b>	94	58 (62 %)	5,1 [4,0; 7,7]
<b>Blasten zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor)</b>			
<b>&lt; 50 % Blasten</b>	59	30 (51 %)	9,0 [7,0; 12,4]
<b>≥ 50 % Blasten</b>	130	86 (66 %)	4,1 [3,1; 6,1]
<b>Altersgruppe</b>			
<b>18 bis &lt; 35 Jahre</b>	90	50 (56 %)	7,5 [4,4; 9,0]
<b>35 bis &lt; 55 Jahre</b>	46	30 (65 %)	5,0 [2,2; 8,8]
<b>55 bis &lt; 65 Jahre</b>	28	19 (68 %)	4,4 [1,8; 11,2]
<b>≥ 65 Jahre</b>	25	17 (68 %)	4,7 [3,5; 7,1]
<b>Vorangegangene HSZT</b>			
<b>Ja</b>	125	81 (65 %)	5,0 [3,9; 7,0]
<b>Nein</b>	64	35 (55 %)	8,4 [4,2; 9,4]
<b>Vorangegangene Salvage-Therapien</b>			
<b>0</b>	38	20 (53 %)	7,5 [5,0; n.b.]
<b>1</b>	77	45 (58 %)	7,3 [4,0; 9,0]
<b>2</b>	42	29 (69 %)	3,7 [2,2; 6,5]
<b>&gt; 2</b>	32	22 (69 %)	4,7 [1,6; 8,6]
<b>Vorangegangene Salvage-Therapien bei Patienten ohne vorherige HSZT</b>			
<b>0</b>	29	17 (59 %)	5,5 [4,1; 8,0]
<b>1</b>	55	33 (60 %)	7,1 [3,7; 11,3]
<b>2</b>	29	23 (79 %)	3,4 [1,5; 4,7]
<b>&gt; 2</b>	12	8 (67 %)	3,4 [0,8; n.b.]
<b>Vorangegangene Rezidive</b>			
<b>0</b>	16	10 (63 %)	8,8 [3,4; 12,6]
<b>1</b>	107	65 (61 %)	6,5 [4,1; 7,6]
<b>2</b>	46	29 (63 %)	4,4 [3,4; 7,7]
<b>&gt; 2</b>	20	12 (60 %)	6,5 [2,2; 9,4]
<b>Vorangegangene Rezidive bei Patienten ohne vorherige HSZT</b>			
<b>0</b>	16	10 (63 %)	8,8 [3,4; 12,6]
<b>1</b>	84	55 (65 %)	5,1 [3,7; 7,1]

<b>Medianes OS</b>			
	<b>Blinatumomab</b>		
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>
<b>Studie MT103-211, PAS</b>			
2	22	13 (59 %)	4,4 [1,8; n.b.]
> 2	3	3 (100 %)	2,3 [0,5; 4,7]
<b>Thrombozytenzahl zu Studienbeginn (x 10<sup>9</sup>/l)</b>			
< 50	107	82 (77 %)	3,9 [2,6; 4,7]
50 bis < 100	45	22 (49 %)	8,0 [3,7; n.b.]
≥ 100	37	12 (32 %)	14,6 [9,0; n.b.]
<b>Konsequenzen der UE</b>			
<b>Therapieabbruch</b>	34	27 (79 %)	1,6 [1,0; 2,2]
<b>Therapieunterbrechung</b>	49	30 (61 %)	7,7 [4,7; 11,3]
<b>Weder Therapieabbruch noch Therapieunterbrechung</b>	106	59 (56 %)	6,5 [4,2; 8,8]
<b>Klinische Prüfmedikation</b>			
<b>Nur CTM4</b>	119	82 (69 %)	5,1 [3,7; 7,6]
<b>Nur CTM5</b>	55	29 (53 %)	4,3 [2,2; 7,1]
<b>CTM4 und CTM5</b>	15	5 (33 %)	n.b. [4,8; n.b.]
<b>Krankheitsstadium</b>			
<b>Erste Salvage-Therapie mit Remission ≤ 12 Monate</b>	23	15 (65 %)	5,1 [3,9; 7,5]
<b>≥ 2 Salvage-Therapien</b>	108	68 (63 %)	4,7 [3,7; 7,3]
<b>Keine Kriterien erfüllt</b>	3	1 (33 %)	n.b. [3,1; n.b.]
<b>Primär refraktär</b>	16	10 (63 %)	8,8 [3,4; 12,6]
<b>Rezidive &lt; 12 Monate nach alloHSZT</b>	39	22 (56 %)	7,6 [3,5; 12,4]
<b>Rekrutierungsstadium</b>			
<b>Erweiterung</b>	123	70 (57 %)	6,3 [4,1; 7,3]
<b>Simon-Stufe-1</b>	29	22 (76 %)	4,3 [2,6; 9,4]
<b>Simon-Stufe-2</b>	37	24 (65 %)	8,4 [3,2; 11,3]
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211.  b: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Tod jeglicher Ursache). Die Anzahl der Patienten mit Zensurierung (Patienten waren zum Datum der letzten Nachbeobachtung nicht verstorben) wird nicht dargestellt.  c: Das KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.  PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten.  alloHSZT: allogene Hämatopoetische Stammzelltransplantation; CTM: Klinische Prüfmedikation;  KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; PAS: Primäres Analyse-Set;  UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika  Quelle: (Amgen 2014b)</p>			

Insgesamt konnten für das mediane OS konsistente Behandlungseffekte über die Subgruppen hinweg beobachtet werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass mögliche Behandlungseffekte in einzelnen Subgruppen aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Bei Patienten, die zu Studienbeginn  $< 50\%$  Blasten aufwiesen, zeigte sich ein längeres medianes OS als bei Patienten, die zu Studienbeginn  $\geq 50\%$  Blasten aufwiesen (9,0 Monate vs. 4,1 Monate, vgl. Tabelle 4-64).

Patienten, die die Therapie aufgrund eines UEs unterbrachen, wiesen ein längeres medianes OS auf als Patienten, die die Therapie abbrechen bzw. weder abbrechen noch unterbrechen (7,7 Monate vs. 1,6 Monate vs. 6,5 Monate, vgl. Tabelle 4-64). Aufgrund der Größe der Subgruppe kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um Zufallsergebnisse handelt, die nur eingeschränkt interpretierbar sind.

#### **4.3.2.3.3.7.2 Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab**

Die Subgruppenanalyse bezog Patienten ein, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten (PAS).

Es ist zu berücksichtigen, dass mögliche Behandlungseffekte in einzelnen Subgruppen aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt interpretierbar sind.

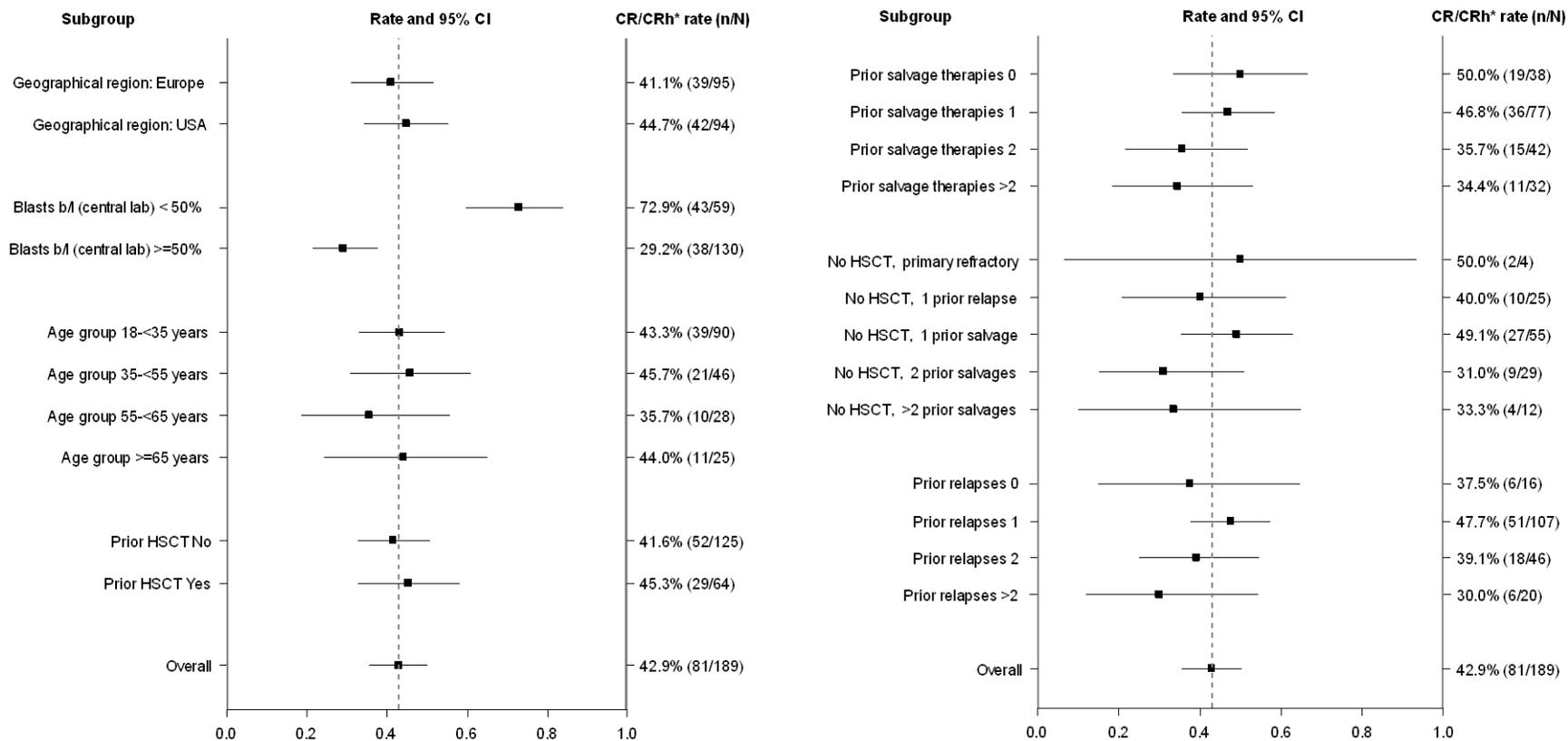


Abbildung 4-10: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1)

Quelle: (Amgen 2014b)

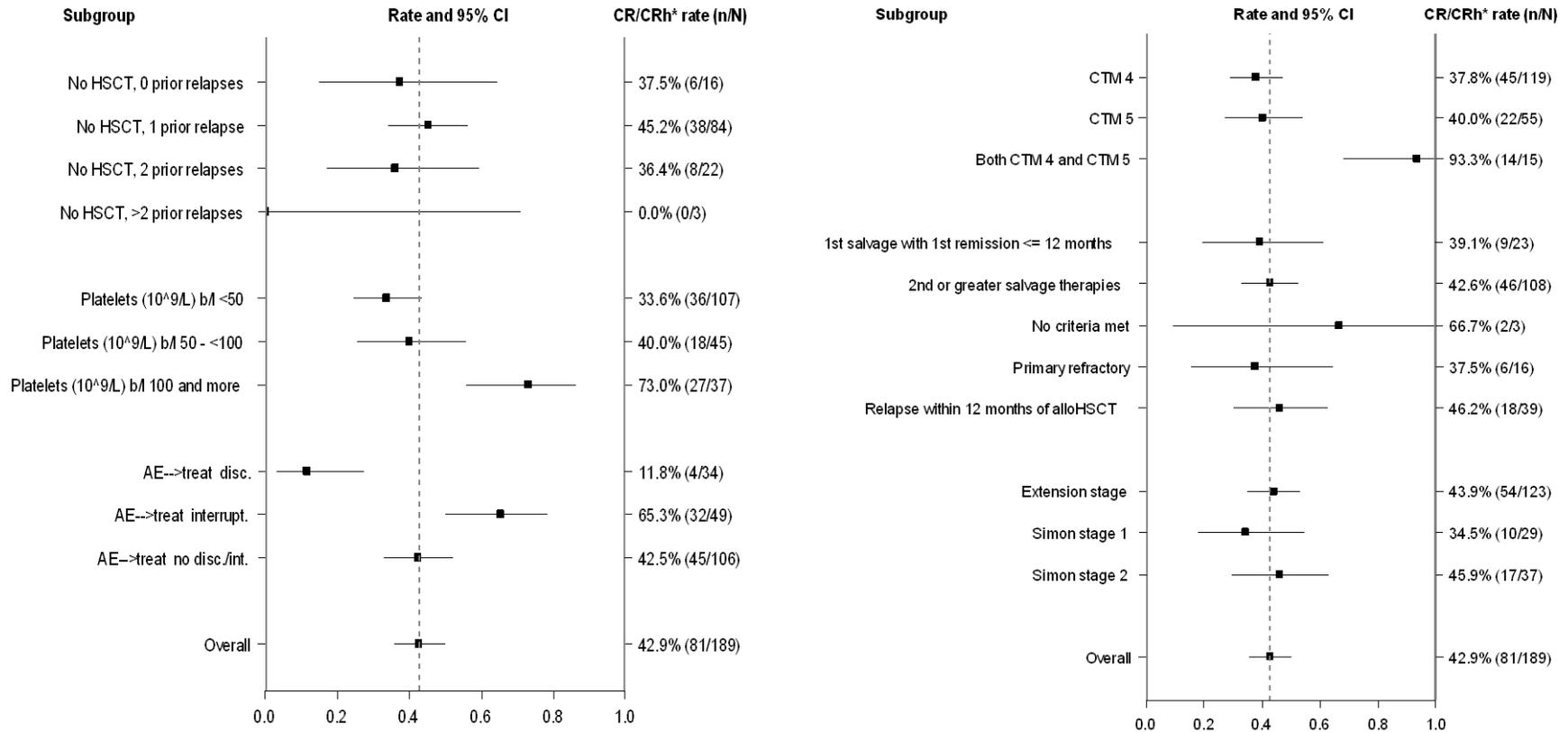


Abbildung 4-11: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2)

Quelle: (Amgen 2014b)

Patienten, die zu Studienbeginn  $< 50$  % Blasten aufwiesen, erreichten häufiger eine CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab als Patienten, die zu Studienbeginn  $\geq 50$  % Blasten aufwiesen und damit eine höhere Tumorlast hatten (72,9 % vs. 29,2 %, vgl. Abbildung 4-10).

Patienten, die zu Studienbeginn  $\geq 100 \times 10^9/l$  Thrombozyten aufwiesen, erreichten im Vergleich zu Patienten, die zu Studienbeginn  $< 50$  bzw.  $50$  bis  $< 100 \times 10^9/l$  Thrombozyten hatten, häufiger eine CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (73,0 % vs. 33,6 % bzw. 40,0 %, vgl. Abbildung 4-11).

Die Rate der CR / CRh war bei Patienten mit Behandlungsunterbrechung aufgrund eines UEs am höchsten (65,3 %, vgl. Abbildung 4-11). Aufgrund der Größe der Subgruppen kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um Zufallsergebnisse handelt, die nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Insgesamt konnten konsistente Behandlungseffekte für die Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden.

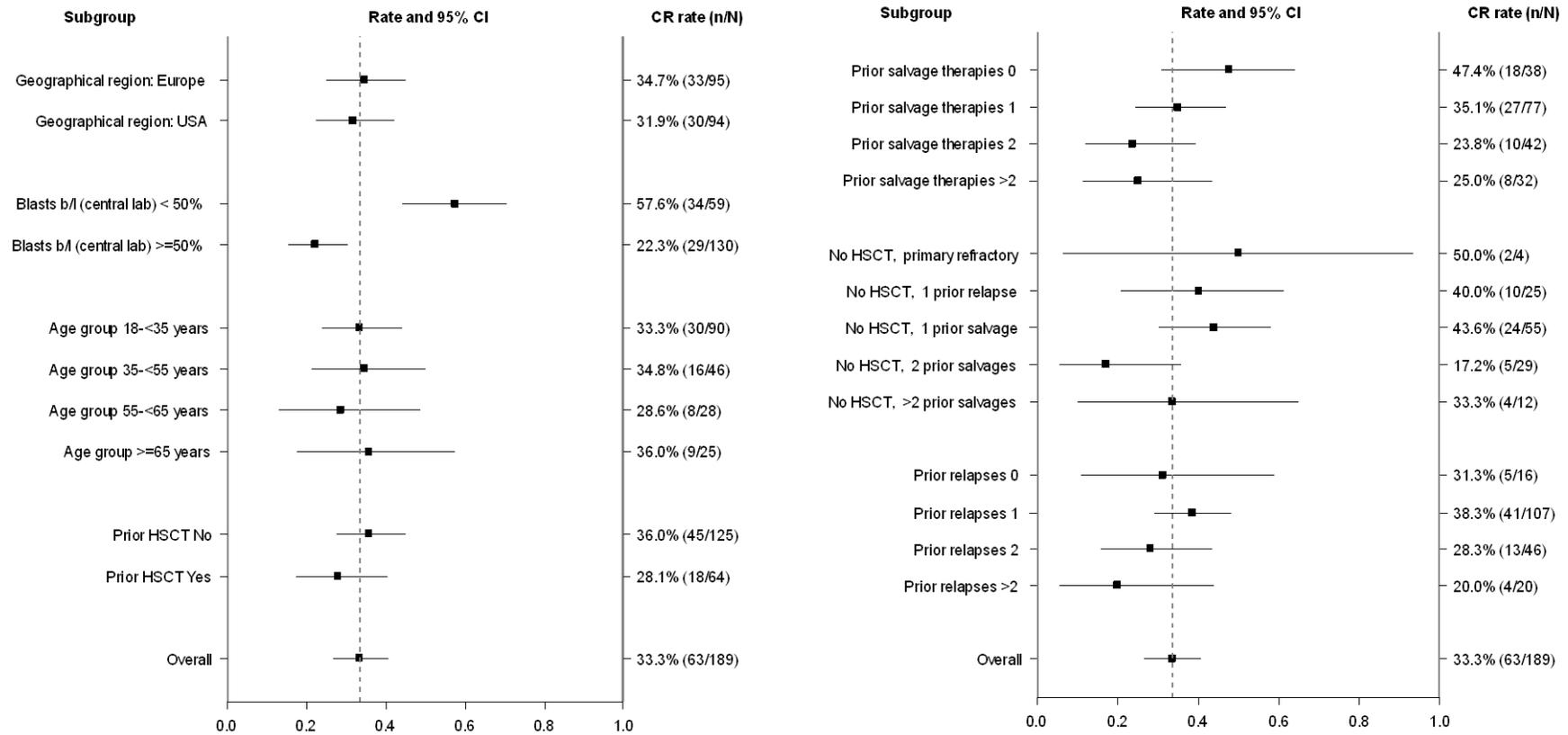


Abbildung 4-12: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1)

Quelle: (Amgen 2014b)

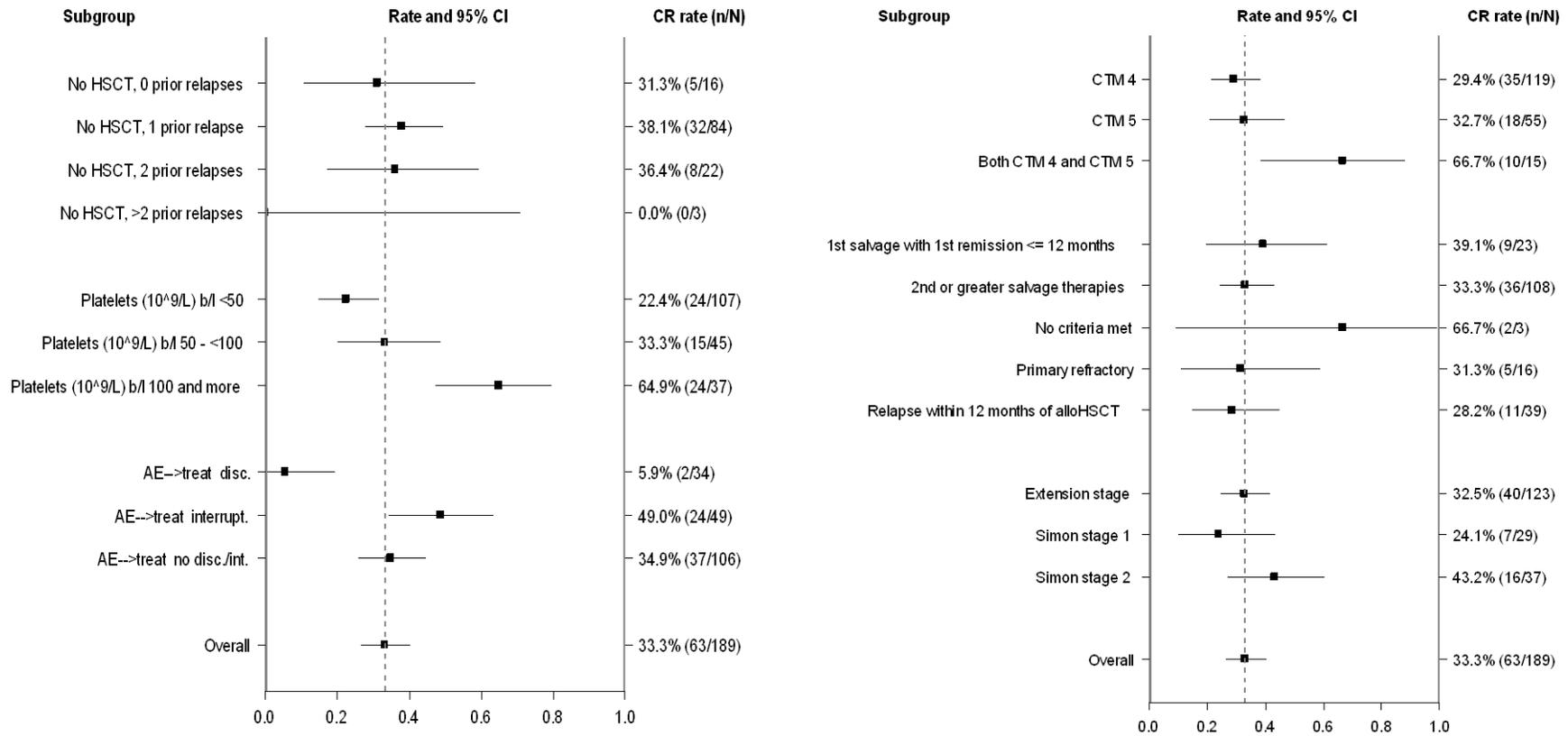


Abbildung 4-13: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2)

Quelle: (Amgen 2014b)

Patienten, die zu Studienbeginn  $< 50$  % Blasten aufwiesen, erreichten häufiger eine CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab als Patienten, die zu Studienbeginn  $\geq 50$  % Blasten aufwiesen (57,6 % vs. 22,3 %, vgl. Abbildung 4-12).

Die Rate der CR war bei Patienten mit Behandlungsunterbrechung aufgrund eines UEs am höchsten (49,0 %, vgl. Abbildung 4-13). Aufgrund der Größe der Subgruppen kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um Zufallsergebnisse handelt, die nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Insgesamt konnten konsistente Behandlungseffekte für die Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab über die Subgruppen hinweg beobachtet werden.

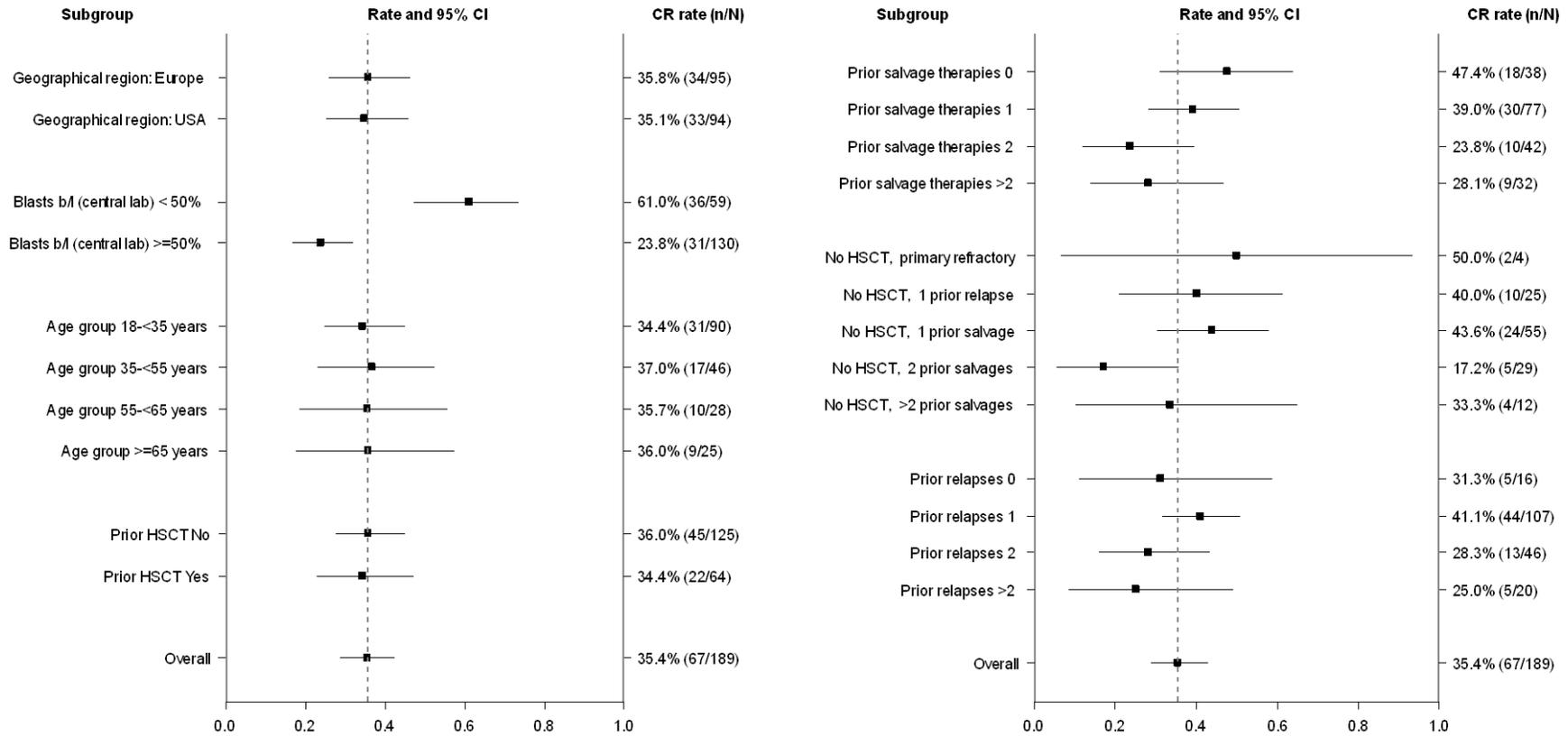


Abbildung 4-14: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR während des gesamten Studienzeitraums (Teil 1)  
 Quelle: (Amgen 2014b)

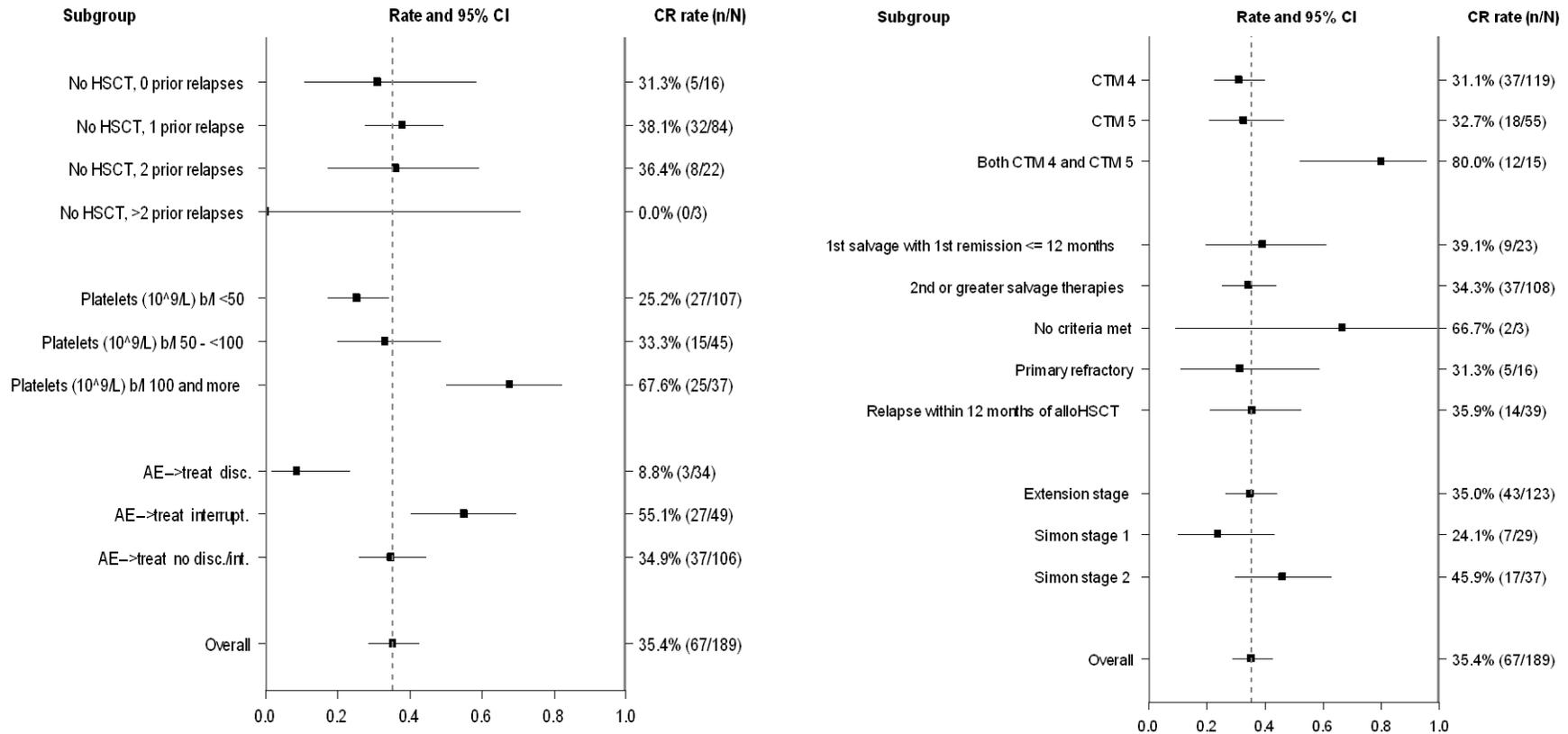


Abbildung 4-15: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der Rate der CR während des gesamten Studienzeitraums (Teil 2)  
 Quelle: (Amgen 2014b)

Die Effekte in den Subgruppen sind für die Rate der CR während des gesamten Studienzeitraums konsistent zum primären Endpunkt der Studie wie auch zur Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab. Auch hier zeigt sich bei Patienten, die zu Studienbeginn < 50 % Blasten aufwiesen, eine höhere Rate einer CR als bei Patienten, die zu Studienbeginn  $\geq 50$  % Blasten aufwiesen (61,0 % vs. 23,8 %, vgl. Abbildung 4-14).

Patienten, die zu Studienbeginn  $\geq 100 \times 10^9/l$  Thrombozyten aufwiesen, erreichten im Vergleich zu Patienten, die zu Studienbeginn < 50 bzw. 50 bis <  $100 \times 10^9/l$  Thrombozyten hatten, häufiger eine CR während des gesamten Studienzeitraums (67,6 % vs. 25,2 % bzw. 33,3 %, vgl. Abbildung 4-15).

Die Rate der CR während des gesamten Studienzeitraums war bei Patienten mit Behandlungsunterbrechung aufgrund eines UEs am höchsten (55,1 %, vgl. Abbildung 4-15). Aufgrund der Größe der Subgruppen kann auch hier davon ausgegangen werden, dass es sich um Zufallsergebnisse handelt, die nur eingeschränkt interpretierbar sind. Dies ist konsistent zur Auswertung der Rate der CR / CRh bzw. der Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab.

Insgesamt konnten konsistente Behandlungseffekte für die Rate der CR während des gesamten Studienzeitraums über die Subgruppen hinweg beobachtet werden.

#### **4.3.2.3.3.7.3 MRD-Ansprechrates und komplette MRD-Ansprechrates**

Die Subgruppenanalyse bezog Patienten ein, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten (PAS).

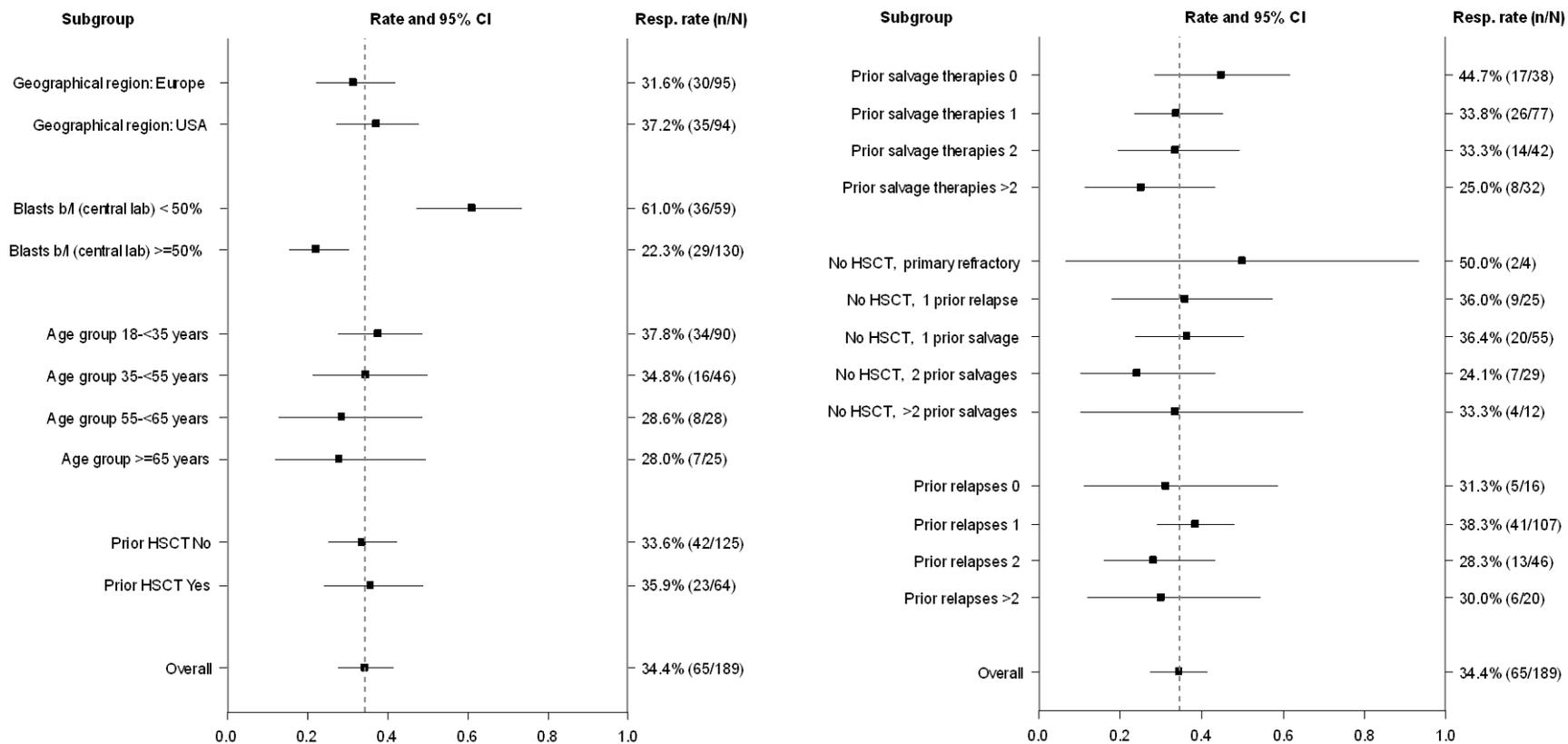


Abbildung 4-16: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1)

Quelle: (Amgen 2014b)

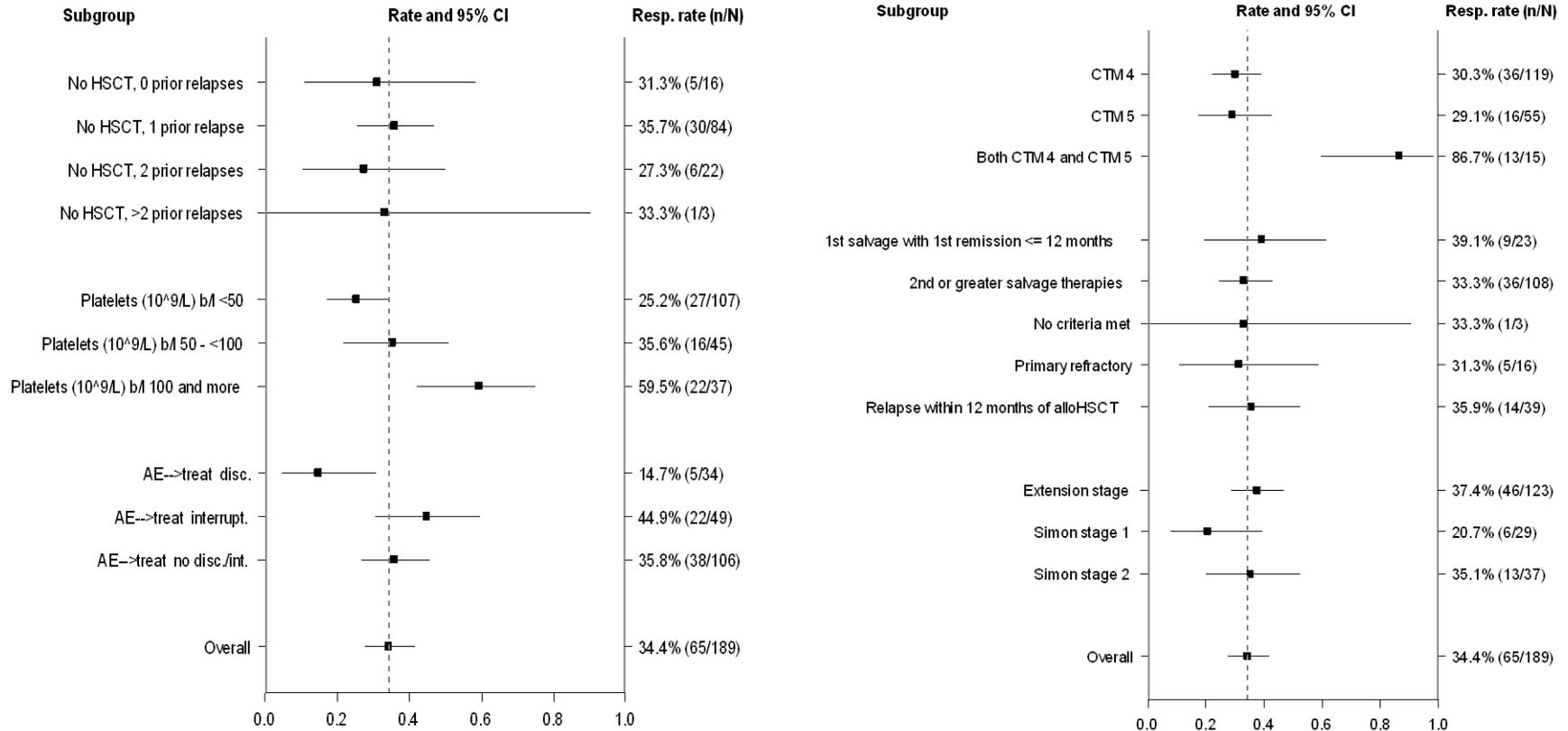


Abbildung 4-17: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2)

Quelle: (Amgen 2014b)

Bei den Subgruppenanalysen für die MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab konnten insgesamt konsistente Behandlungseffekte über die Subgruppen hinweg beobachtet werden.

Patienten, die zu Studienbeginn < 50 % Blasten aufwiesen, erreichten häufiger ein MRD-Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab, als Patienten, die zu Studienbeginn  $\geq$  50 % Blasten aufwiesen (61,0 % vs. 22,3 %, vgl. Abbildung 4-16).

Es ist zu berücksichtigen, dass mögliche Behandlungseffekte in einzelnen Subgruppen aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt interpretierbar sind.

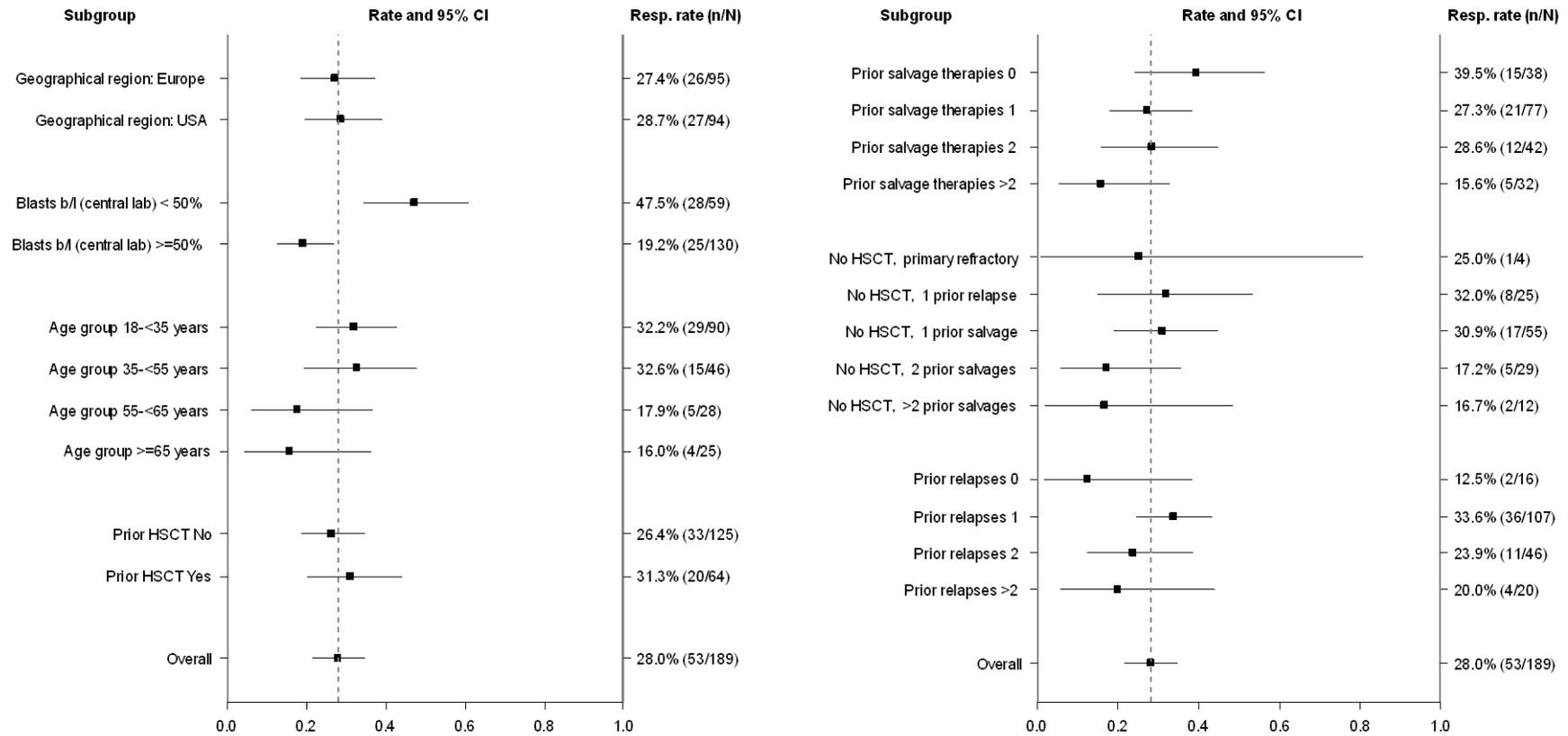


Abbildung 4-18: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1)

Quelle: (Amgen 2014b)

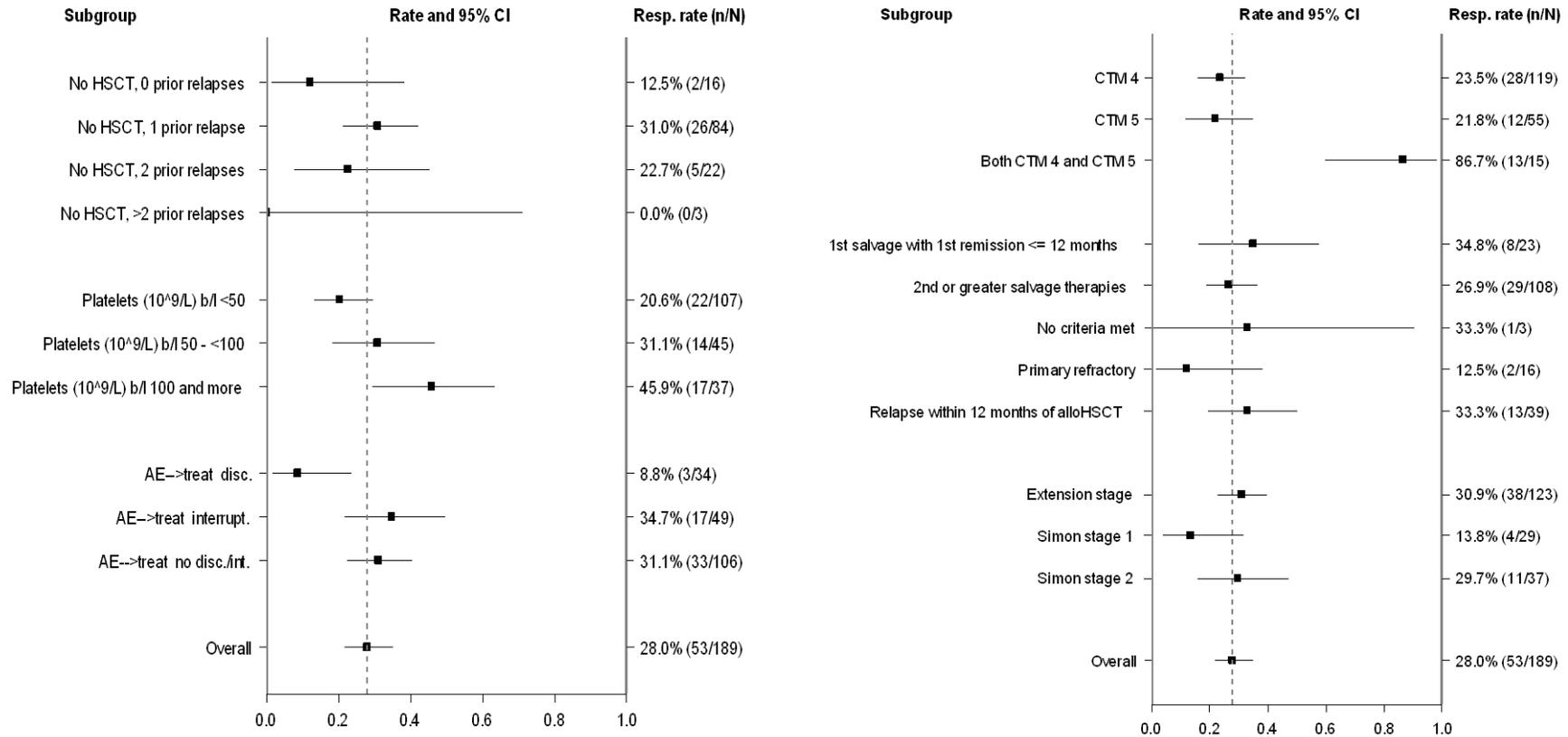


Abbildung 4-19: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2)

Quelle: (Amgen 2014b)

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der kompletten MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab sind konsistent mit den Ergebnissen der Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates (vgl. Abbildung 4-16, Abbildung 4-17).

Patienten, die zu Studienbeginn  $< 50$  % Blasten aufwiesen, erreichten häufiger ein komplettes MRD-Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab, als Patienten, die zu Studienbeginn  $\geq 50$  % Blasten aufwiesen (47,5 % vs. 19,2 %, vgl. Abbildung 4-18).

Es ist zu berücksichtigen, dass mögliche Behandlungseffekte in einzelnen Subgruppen aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Insgesamt konnten konsistente Behandlungseffekte für das komplette MRD-Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab über die Subgruppen hinweg beobachtet werden.

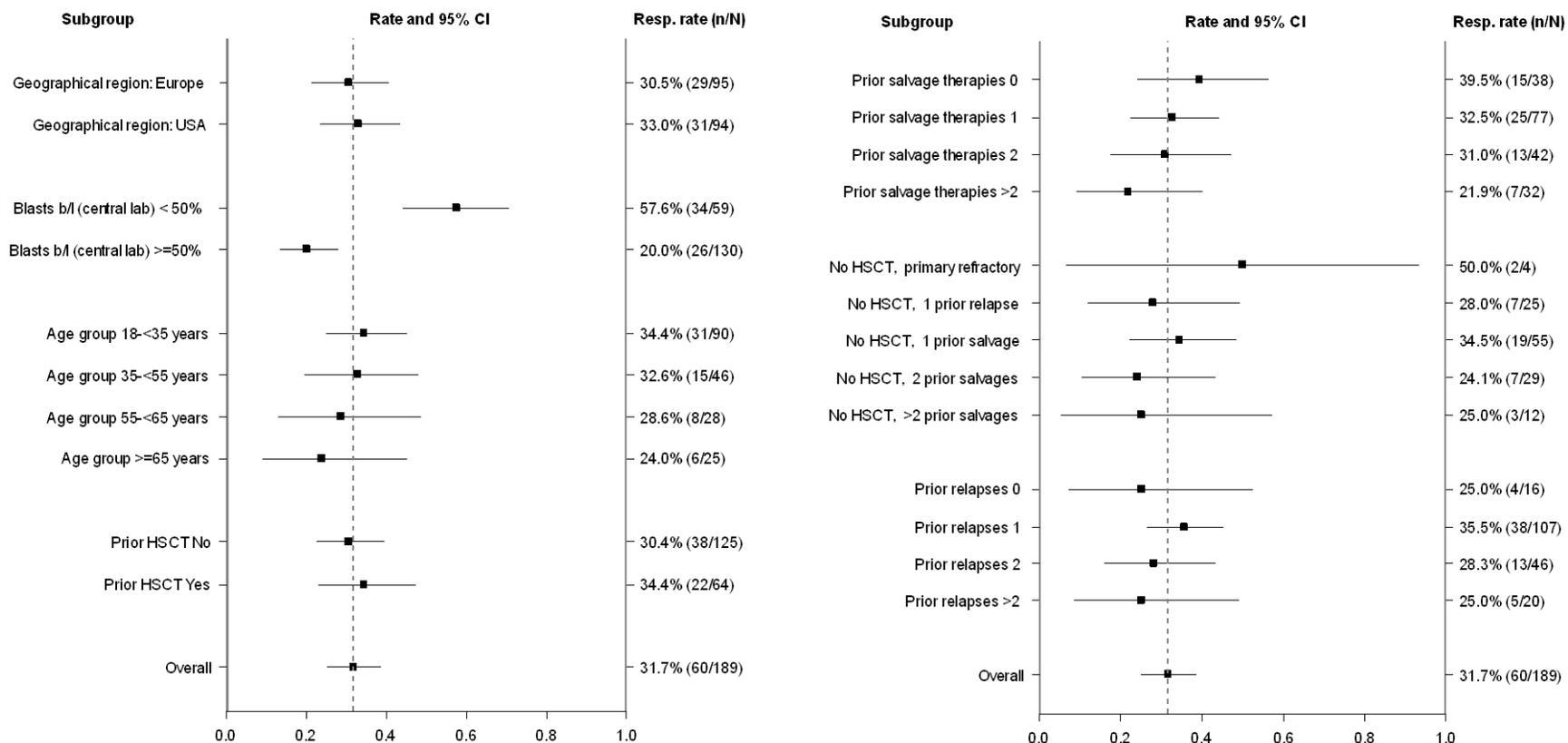


Abbildung 4-20: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1)

Quelle: (Amgen 2014b)

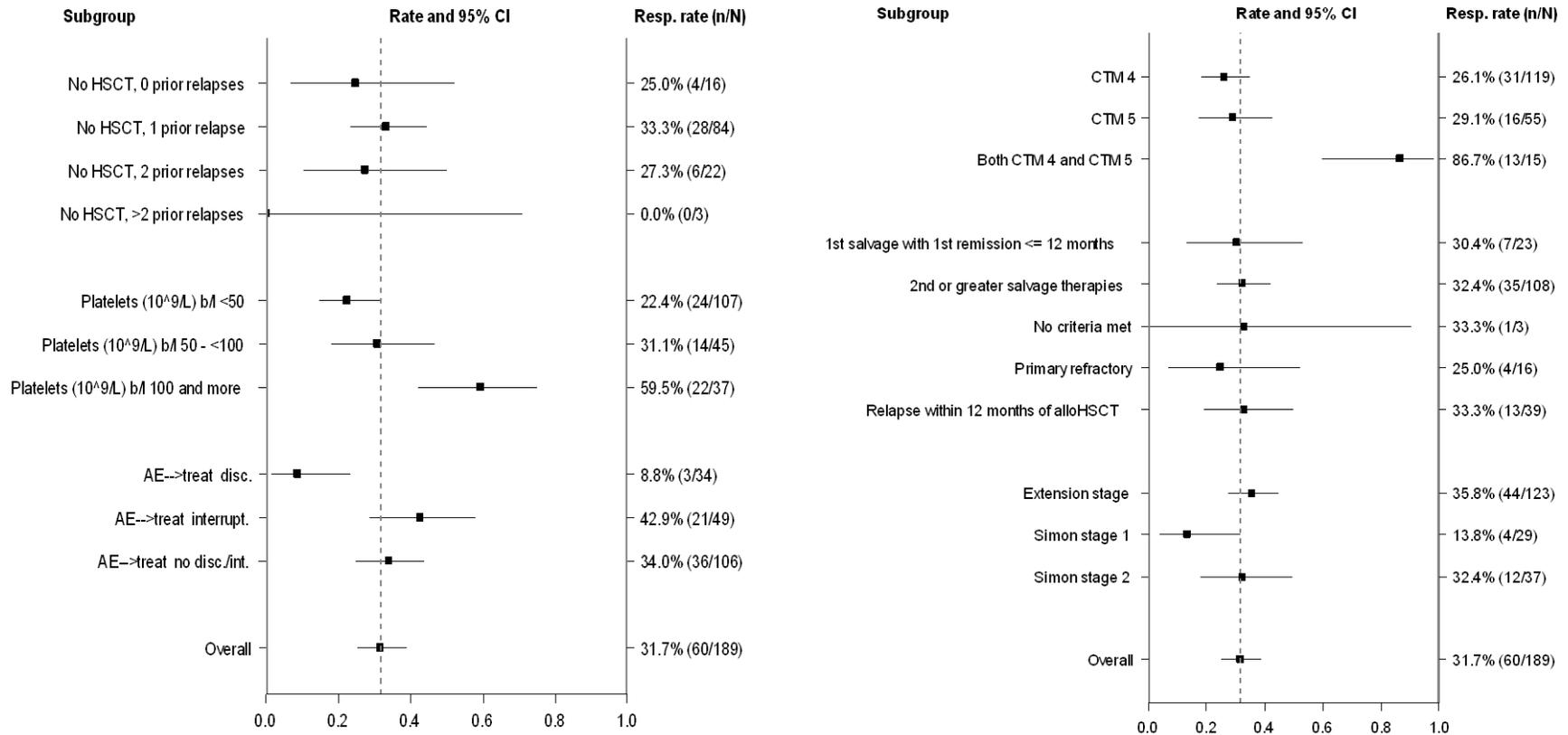


Abbildung 4-21: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2)

Quelle: (Amgen 2014b)

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die MRD-Ansprechrates bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab sind konsistent mit den Ergebnissen der Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates (vgl. Abbildung 4-16, Abbildung 4-17).

Patienten, die zu Studienbeginn < 50 % Blasten hatten, erreichten häufiger ein MRD-Ansprechen (bei Patienten mit CR / CRh Ansprechen innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab), im Vergleich zu Patienten, die zu Studienbeginn  $\geq$  50 % Blasten hatten (57,6 % vs. 20,0 %, vgl. Abbildung 4-20).

Die MRD-Ansprechrates war bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab, die die Therapie aufgrund eines UEs unterbrachen am größten (42,9 %), während Patienten, die die Therapie abbrachen ein MRD-Ansprechen von nur 8,8 % und Patienten, die die Therapie weder abbrachen noch unterbrachen ein MRD-Ansprechen von 34,0 % zeigten (vgl. Abbildung 4-21). Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass mögliche Behandlungseffekte in einzelnen Subgruppen aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Insgesamt konnten konsistente Behandlungseffekte hinsichtlich der MRD-Ansprechrates bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab über die Subgruppen hinweg beobachtet werden.

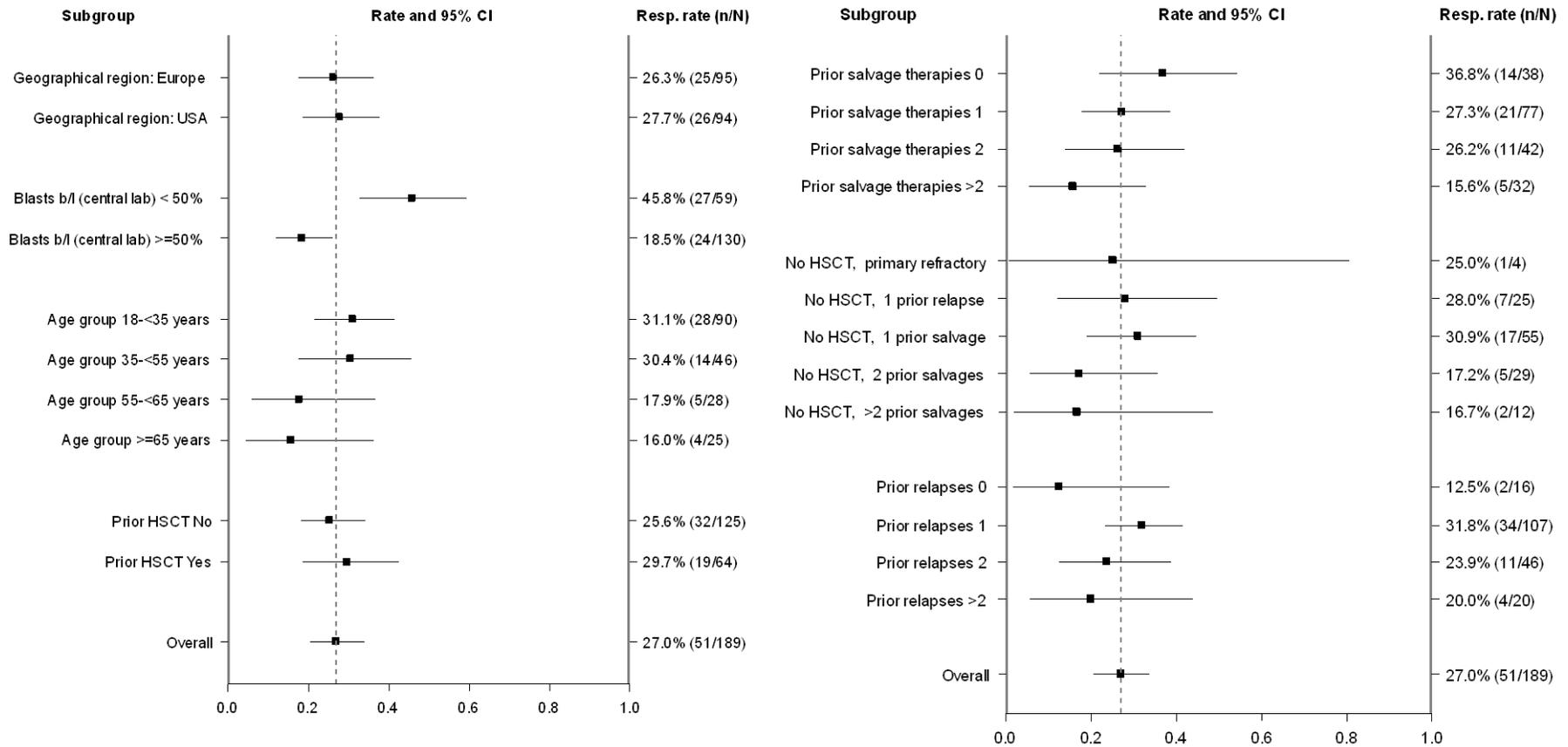


Abbildung 4-22: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrates bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 1)

Quelle: (Amgen 2014b)

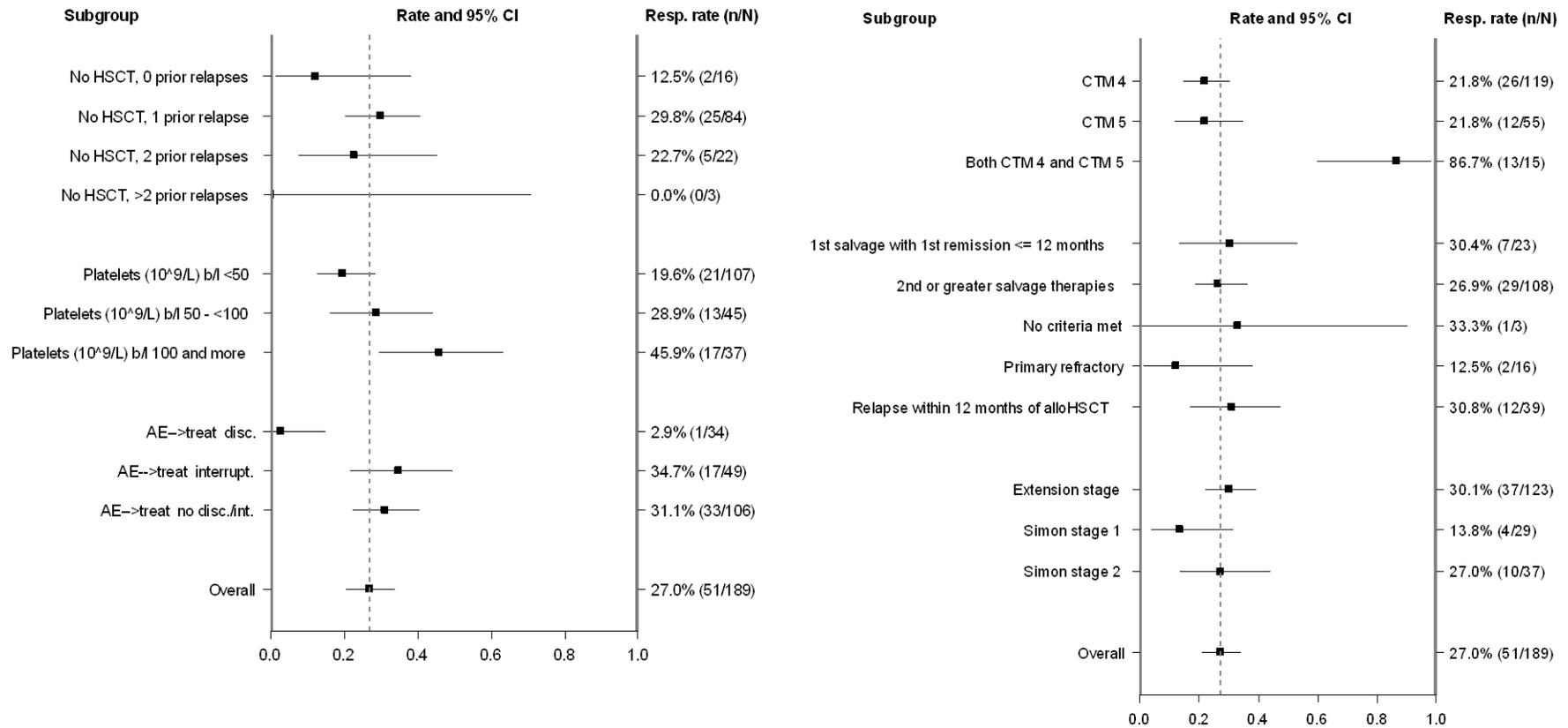


Abbildung 4-23: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrates bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab (Teil 2)

Quelle: (Amgen 2014b)

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der kompletten MRD-Ansprechrates bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab sind konsistent mit den Ergebnissen der Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrates (vgl. Abbildung 4-18, Abbildung 4-19).

Patienten, die zu Studienbeginn < 50 % Blasten aufwiesen, erreichten häufiger ein komplettes MRD-Ansprechen (bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab) als Patienten, die zu Studienbeginn  $\geq$  50 % Blasten aufwiesen (45,8 % vs. 18,5 %, vgl. Abbildung 4-22).

Die komplette MRD-Ansprechrates war bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab, die die Therapie aufgrund eines UEs unterbrachen, am größten (34,7 %), während Patienten, die die Therapie abbrachen ein komplettes MRD-Ansprechen von 2,9 % und Patienten, die die Therapie weder abbrachen noch unterbrachen, ein MRD-Ansprechen von 31,1 % zeigten (vgl. Abbildung 4-23). Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass mögliche Behandlungseffekte in einzelnen Subgruppen aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Insgesamt konnten konsistente Behandlungseffekte für das komplette MRD-Ansprechen bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab über die Subgruppen hinweg beobachtet werden.

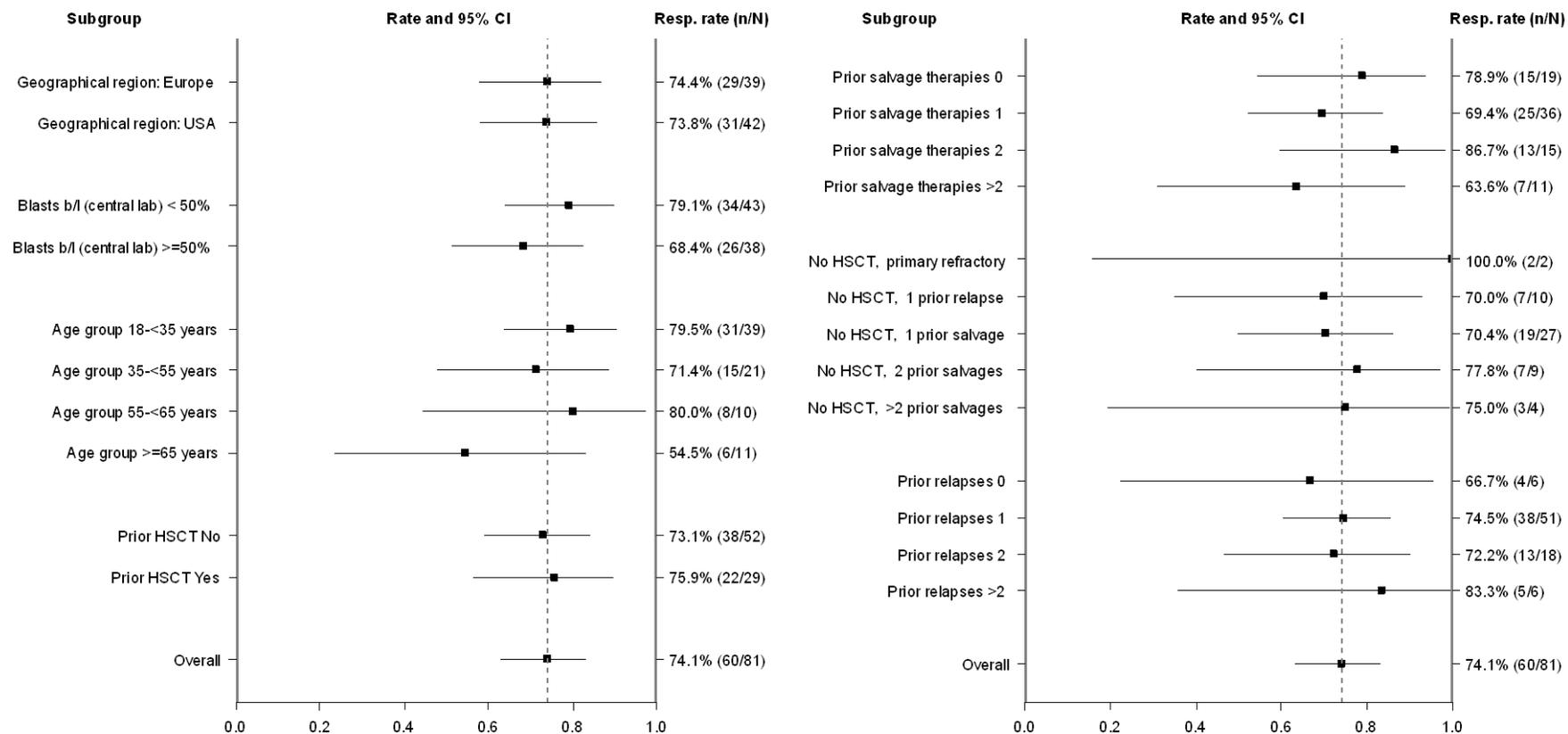


Abbildung 4-24: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen) (Teil 1)

Quelle: (Amgen 2014b)

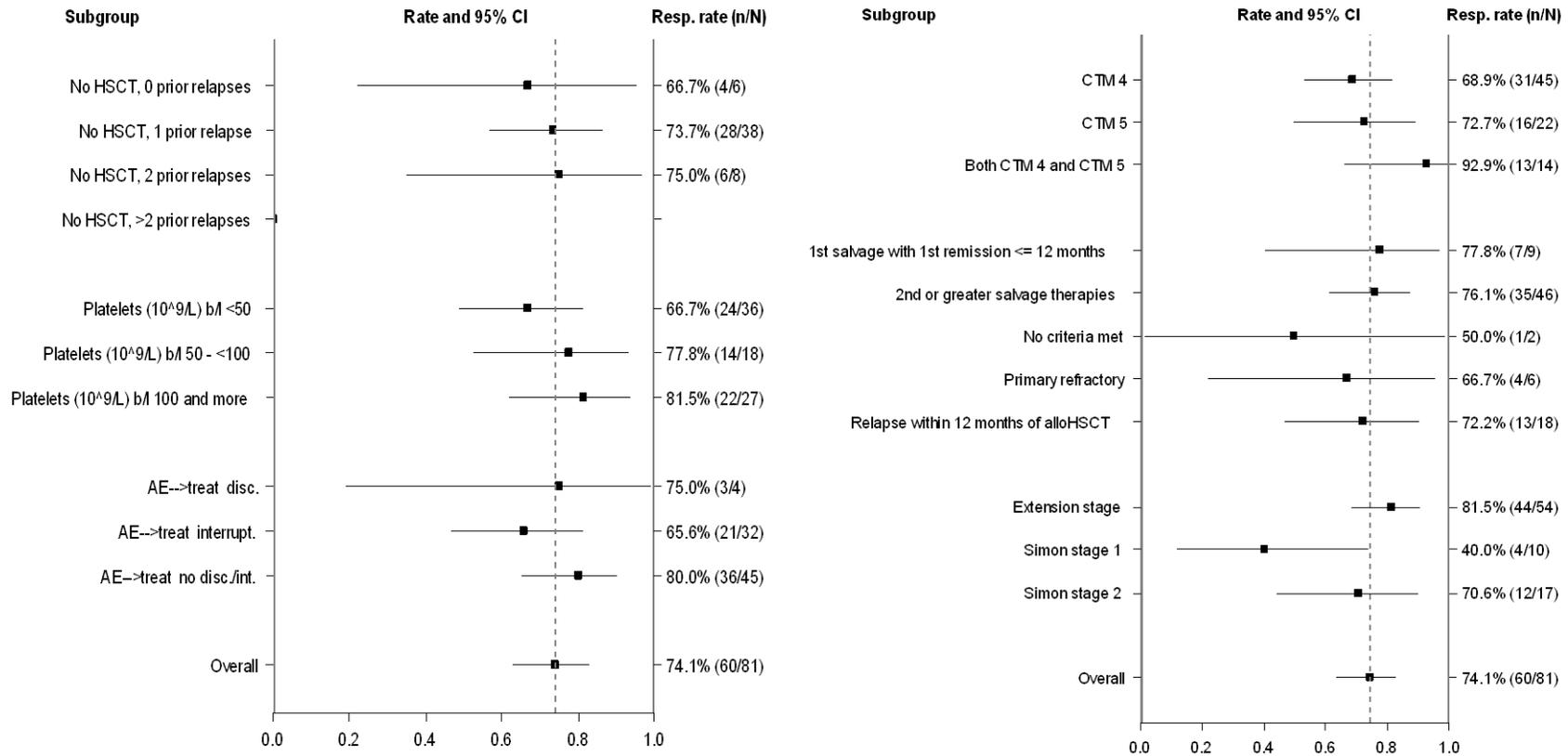


Abbildung 4-25: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen) (Teil 2)

Quelle: (Amgen 2014b)

Bei den Subgruppenanalysen der MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen) konnten konsistente Behandlungseffekte über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden (vgl. Abbildung 4-24, Abbildung 4-25).

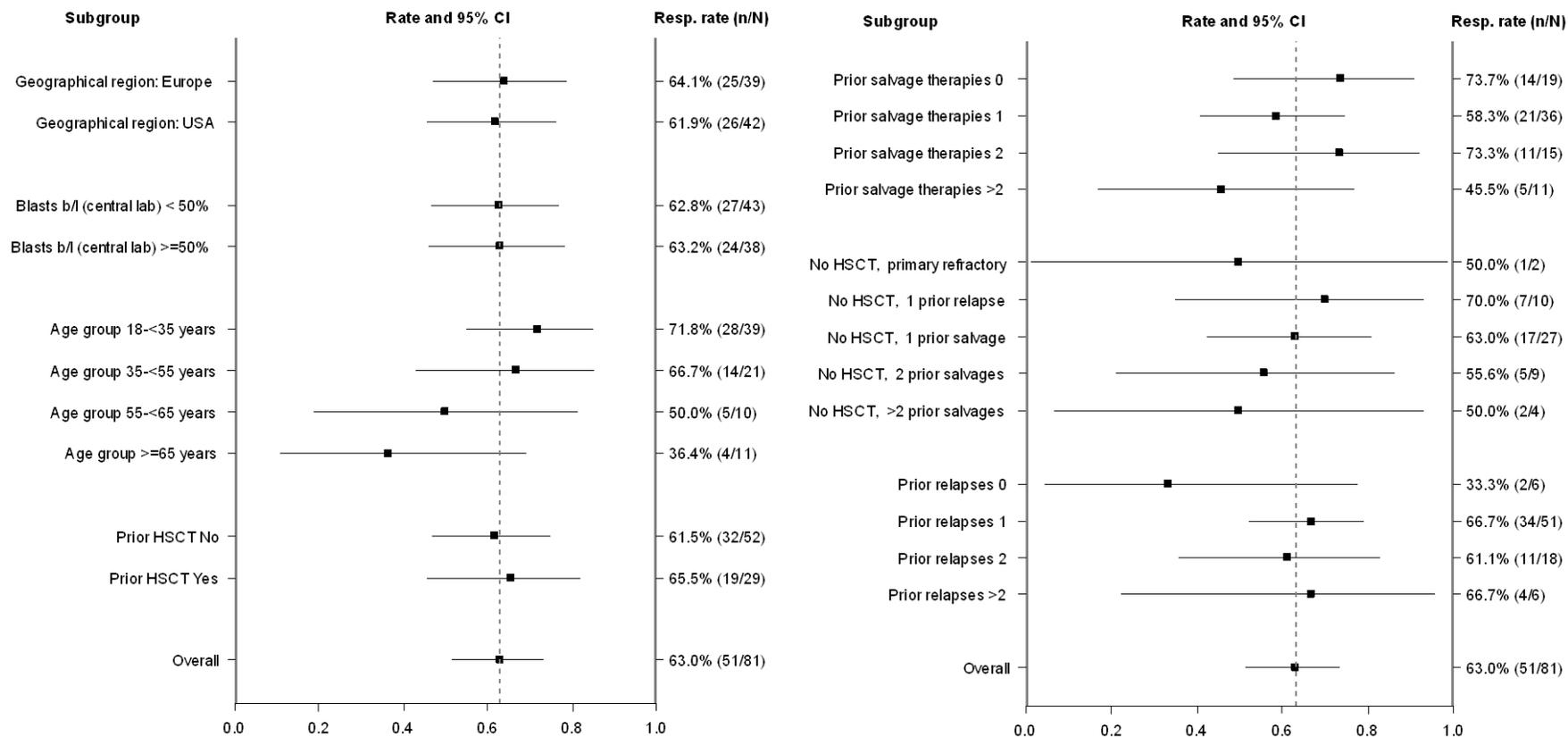


Abbildung 4-26: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen) (Teil 1)

Quelle: (Amgen 2014b)

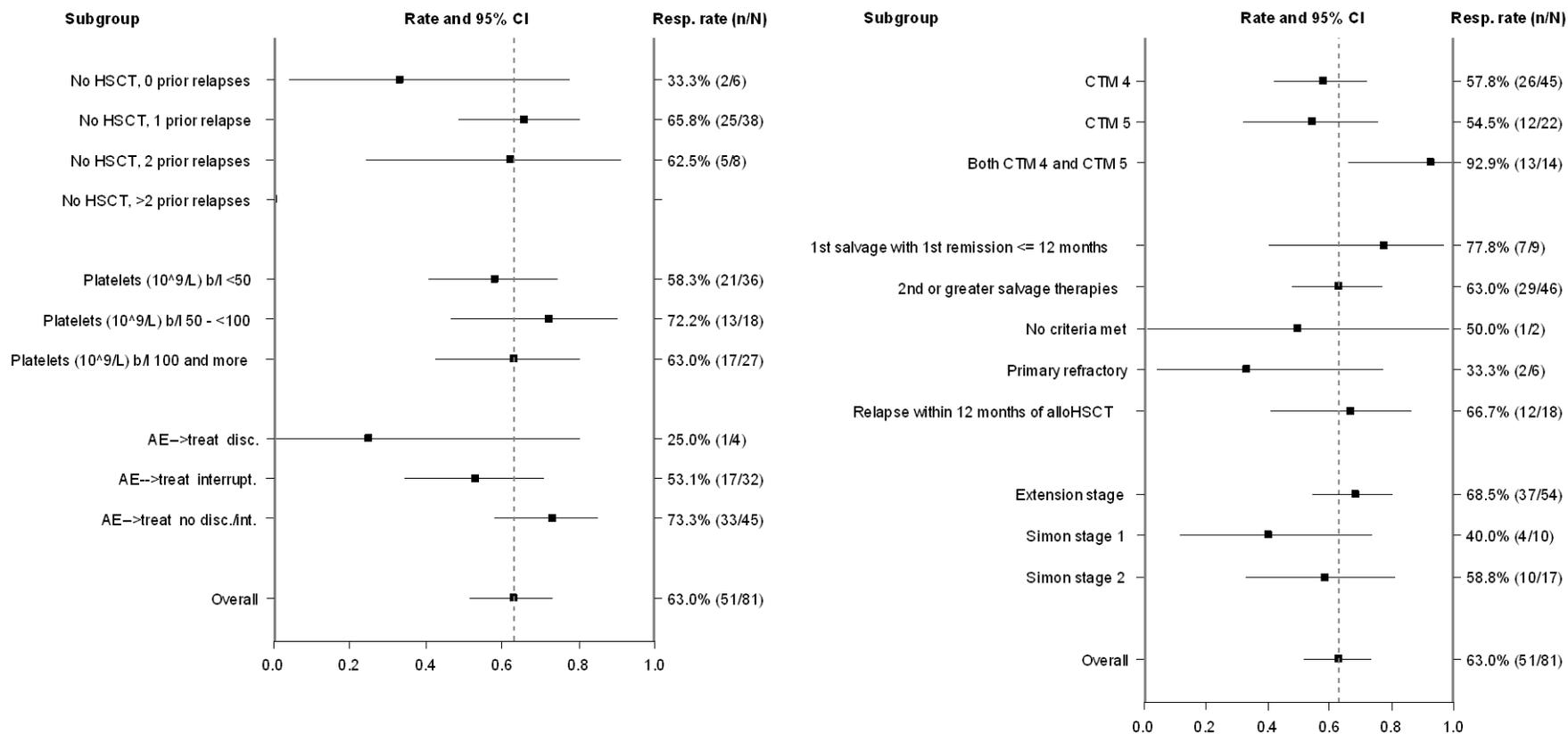


Abbildung 4-27: Forest Plot für die Subgruppenanalyse der kompletten MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen) (Teil 2)

Quelle: (Amgen 2014b)

Die Subgruppenanalysen der kompletten MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen) zeigten konsistente Behandlungseffekte über alle Subgruppen hinweg (vgl. Abbildung 4-26, Abbildung 4-27).

#### **4.3.2.3.3.7.4 Mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Patienten mit CR / CRh)**

Die Subgruppenanalyse bezog Patienten ein, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten (PAS). Für die Subgruppenanalysen der medianen Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Patienten mit CR / CRh) werden die Ergebnisse tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse der medianen Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Patienten mit CR / CRh) – weitere Untersuchungen

<b>Mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Patienten mit CR / CRh)</b>			
	<b>Blinatumomab</b>		
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>
<b>Studie MT103-211, PAS</b>			
<b>Geografische Region</b>			
<b>Europa</b>	39	14 (36 %)	n.b [4,8; n.b.]
<b>USA</b>	43	24 (56 %)	5,9 [4,2; 10,1]
<b>Blasten zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor)</b>			
<b>&lt; 50 % Blasten</b>	44	18 (41 %)	10,1 [5,5; n.b.]
<b>≥ 50 % Blasten</b>	38	20 (53 %)	5,9 [3,4; n.b.]
<b>Altersgruppe</b>			
<b>18 bis &lt; 35 Jahre</b>	39	21 (54 %)	6,2 [5,1; 10,1]
<b>35 bis &lt; 55 Jahre</b>	21	8 (38 %)	n.b. [1,4; n.b.]
<b>55 bis &lt; 65 Jahre</b>	11	4 (36 %)	n.b. [1,9; n.b.]
<b>≥ 65 Jahre</b>	11	5 (45 %)	4,8 [1,9; n.b.]
<b>Vorangegangene HSZT</b>			
<b>Ja</b>	52	22 (42 %)	n.b. [4,2; n.b.]
<b>Nein</b>	30	16 (53 %)	6,2 [5,0; 7,7]
<b>Vorangegangene Salvage-Therapien</b>			
<b>0</b>	19	8 (42 %)	6,9 [4,2; n.b.]
<b>1</b>	37	14 (38 %)	n.b. [5,8; n.b.]
<b>2</b>	15	9 (60 %)	5,1 [1,4; n.b.]
<b>&gt; 2</b>	11	7 (64 %)	5,5 [2,3; n.b.]
<b>Vorangegangene Salvage-Therapien bei Patienten ohne vorherige HSZT</b>			
<b>0</b>	12	5 (42 %)	6,7 [3,4; n.b.]
<b>1</b>	27	9 (33 %)	n.b. [4,2; n.b.]
<b>2</b>	9	5 (56 %)	3,2 [1,3; n.b.]
<b>&gt; 2</b>	4	3 (75 %)	4,2 [1,1; n.b.]
<b>Vorangegangene Rezidive</b>			
<b>0</b>	6	2 (33 %)	n.b. [1,1; n.b.]
<b>1</b>	52	23 (44 %)	6,9 [4,2; n.b.]
<b>2</b>	18	10 (56 %)	6,1 [1,9; n.b.]
<b>&gt; 2</b>	6	3 (50 %)	7,4 [3,8; n.b.]
<b>Vorangegangene Rezidive bei Patienten ohne vorherige HSZT</b>			
<b>0</b>	6	2 (33 %)	n.b. [1,1; n.b.]

<b>Mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Patienten mit CR / CRh)</b>			
	<b>Blinatumomab</b>		
<b>Studie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>n (%)<sup>b</sup></b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]<sup>c</sup></b>
<b>Studie MT103-211, PAS</b>			
1	38	17 (45 %)	5,8 [3,8; n.b.]
2	8	3 (38 %)	n.b. [0,5; n.b.]
> 2	0	–	–
<b>Thrombozytenzahl zu Studienbeginn (x 10<sup>9</sup>/l)</b>			
< 50	36	19 (53 %)	5,0 [2,9; n.b.]
50 bis < 100	18	7 (39 %)	7,4 [3,2; n.b.]
≥ 100	28	12 (43 %)	7,7 [5,1; n.b.]
<b>Konsequenzen der UE</b>			
Therapieabbruch	5	2 (40 %)	n.b. [0,9; n.b.]
Therapieunterbrechung	32	17 (53 %)	6,2 [4,8; n.b.]
Weder Therapieabbruch noch Therapieunterbrechung	45	19 (42 %)	7,7 [3,8; n.b.]
<b>Klinische Prüfmedikation</b>			
Nur CTM4	46	22 (48 %)	7,4 [5,8; n.b.]
Nur CTM5	22	10 (45 %)	4,2 [1,4; n.b.]
CTM4 und CTM5	14	6 (43 %)	7,7 [3,2; n.b.]
<b>Krankheitsstadium</b>			
Erste Salvage-Therapie mit Remission ≤ 12 Monate	9	5 (56 %)	4,8 [1,4; 6,7]
≥ 2 Salvage-Therapien	46	20 (43 %)	5,9 [4,2; n.b.]
Keine Kriterien erfüllt	2	1 (50 %)	n.b. [6,9; n.b.]
Primär refraktär	6	2 (33 %)	n.b. [1,1; n.b.]
Rezidive < 12 Monate nach alloHSZT	19	10 (53 %)	6,2 [3,8; 10,1]
<b>Rekrutierungsstadium</b>			
Erweiterung	54	24 (44 %)	6,1 [4,8; n.b.]
Simon-Stufe-1	10	6 (60 %)	5,0 [0,5; n.b.]
Simon-Stufe-2	18	8 (44 %)	7,4 [5,5; n.b.]
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (PAS) der Studie MT103-211.  b: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis. Die Anzahl der Patienten mit Zensurierung (Patienten beendeten die Studie in Remission oder Tod aus anderen Gründen) wird nicht dargestellt.  c: Das KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>PAS: Patienten haben mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten  alloHSZT: allogene Hämatopoetische Stammzelltransplantation; CTM: Klinische Prüfmedikation;  KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika  Quelle: (Amgen 2014b)</p>			

Insgesamt zeigen die Subgruppenanalysen für die mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Patienten mit CR / CRh) konsistente Behandlungseffekte über alle Subgruppen hinweg (vgl. Tabelle 4-65).

Patienten ohne vorangegangener Salvage-Therapie oder alloHSZT hatten im Median nach 6,7 Monaten ein hämatologisches Rezidiv (bei Erreichen einer CR / CRh), im Vergleich zu 3,2 bzw. 4,2 Monaten (Mediane) bei stärker vorbehandelten Patienten, die zwei bzw. mehr Salvage-Therapien ohne alloHSZT hatten (vgl. Tabelle 4-65). Dies lässt sich auf die deutlich schlechtere Prognose bei mehrfach rezidivierter ALL zurückführen, bei der bereits viele Vortherapien versagt haben und die Patienten durch diese Therapien und deren Nebenwirkungen – neben ihrer Grunderkrankung – zusätzlich immunkompromittiert und geschwächt sind.

#### 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.*

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL, basierend auf den Daten einer einarmigen, offenen Phase II Studie (Zulassungsstudie) und einer retrospektiven Kohortenstudie. Die Bewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität 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<sup>+</sup> 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, in der retrospektiven Kohortenstudie 35 Jahre (vgl. Tabelle 4-33). Die Patienten in der Blinatumomab-Zulassungsstudie waren intensiv vorbehandelt (Patientencharakteristika zu Studienbeginn):

- 56,6 % der Patienten hatten ein vorheriges Rezidiv, 24,3 % zwei und 10,6 % hatten bereits mehr als zwei vorherige Rezidive erlitten
- 40,7 % der Patienten hatten bereits eine vorangegangene Salvage-Therapie, 22,2 % zwei und 16,9 % mehr als zwei vorangegangene Salvage-Therapien erhalten
- 33,9 % 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, die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergehen. Klinisch sind Patienten unter anderem von Anämie, Fatigue, Infektionen, Blutungen und Schmerzen betroffen (DGHO 2012; Larson und Anastasi 2008).

Die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte werden in Tabelle 4-66 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien MT103-211 und 20120310

<b>Kategorie Endpunkte</b>	<b>Behandlungseffekt Blinatumomab<sup>†</sup>, Studie MT103-211 [95 %-KI]</b>	<b>Behandlungseffekt Salvage-Therapie<sup>†</sup>, Studie 20120310 [95 %-KI]</b>
<b>Mortalität</b>		
OS (Median)	6,1 Monate [4,2 Monate; 7,5 Monate]	3,3 Monate [2,8 Monate; 3,6 Monate]
<b>Morbidität</b>		
Rate der CR / CRh <sup>‡, a</sup>	42,9 % [35,7 %; 50,2 %]	24,0 % [20,0 %; 27,0 %]
Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab	33,3 % [26,7 %; 40,5 %]	—
Rate der CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab	9,5 % [5,7 %; 14,6 %]	—
Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab	9,0 % [5,3 %; 14,0 %]	—
Dauer bis zur CR / CRh (Median)	2,3 Monate [1,7 Monate; 2,3 Monate]	—
Dauer bis zur CR (Median)	2,5 Monate [2,3 Monate; 4,1 Monate]	—
Anteil an Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden <sup>b</sup>	16,9 % [11,9 %; 23,1 %]	7,0 % [5,0 %; 9,0 %]
100-Tages-Mortalitätsratec	11,3 % [0,0 %; 23,4 %]	—
MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen	34,4 % [27,6 %; 41,6 %]	—
Komplette MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen	28,0 % [21,8 %; 35,0 %]	—
Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens) (Median)	6,7 Monate [5,1 Monate; n.b.]	—
<b>Sicherheit</b>		
UE (gesamt)	99,5 %	—
SUE (gesamt)	67,2 %	—
Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn	18,0 %	—
<sup>†</sup> : Darstellung Behandlungseffekt Blinatumomab (Zulassungsstudie MT103-211; N=189) vs. Salvage-Therapie (retrospektive Kohortenstudie 20120310, nach Datenverfügbarkeit). Die Ergebnisse aus Studie 20120310 wurden nach den Anteilen in den sechs Strata durch die Kombination von Alter und vorangegangenen Therapielinien in Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert. <sup>‡</sup> : CRsg bei Salvage-Therapie. a: Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab b: Prozentualer Anteil der Patienten, die eine CR / CRh bzw. CRsg während der Behandlung mit		

<b>Kategorie Endpunkte</b>	<b>Behandlungseffekt Blinatumomab<sup>†</sup>, Studie MT103-211 [95 %-KI]</b>	<b>Behandlungseffekt Salvage-Therapie<sup>†</sup>, Studie 20120310 [95 %-KI]</b>
<p>Blinatumomab bzw. Salvage-Therapie erreicht haben und eine alloHSZT erhielten, jeweils bezogen auf die gesamte Studienpopulation. In Studie MT103-211 erreichten 32 von 189 Patienten eine CR / CRh und erhielten daraufhin eine alloHSZT, ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation vor HSZT. In Studie 20120310 erreichten von 808 mit Salvage-Therapie behandelten Patienten und verfügbaren Endpunktdaten 71 Patienten eine CRsg und erhielten daraufhin eine alloHSZT.</p> <p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>		

Nachfolgend werden die Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.2.3.3 zusammenfassend beschrieben.

### **Gesamtüberleben (OS)**

Im Vergleich zu Patienten, die mit einer Salvage-Therapie behandelt wurden (medianes OS 3,3 Monate, 95 %-KI [2,8 Monate; 3,6 Monate]), zeigte Blinatumomab einen Überlebensvorteil von nahezu drei Monaten (Median 6,1 Monate, 95 %-KI [4,2 Monate; 7,5 Monate]). Die Landmark-Analyse des OS unter Blinatumomab zum Tag 36 (Ende des ersten Behandlungszyklus plus eine Woche) bei Patienten mit einer CR / CRh, die nicht verstorben waren, zeigte ein medianes OS von 11,2 Monaten (95 %-KI [7,8 Monate; n.b.]), zum Tag 77 (Ende des zweiten Behandlungszyklus plus eine Woche) ergab die Landmark-Analyse des OS unter Blinatumomab 9,9 Monate (95 %-KI [6,8 Monate; n.b.]). Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 27,9 % unter Therapie mit Blinatumomab (95 %-KI [20,3 %; 36,1 %]) und bei 15 % mit Salvage-Chemotherapie (95 %-KI [13 %; 18 %]).

### **Komplette Remission (CR / CRh)**

Von den mit Blinatumomab behandelten Patienten erreichten 42,9 % (81 Patienten, 95 %-KI [35,7 %; 50,2 %]) innerhalb von zwei Behandlungszyklen eine CR / CRh. Unter Salvage-Therapie erreichten hingegen nur 24 % der Patienten eine CRsg (95 %-KI [20,0 %; 27,0 %]).

Ein Ansprechen trat bei fast 80 % der Patienten (64 von 81 Patienten) innerhalb des ersten Blinatumomab-Behandlungszyklus auf. Dabei hatten 63 Patienten (33,3 %, 95 %-KI [26,7 %; 40,5 %]) eine CR und 18 Patienten (9,5 %, 95 %-KI [5,7 %; 14,6 %]) eine CRh erreicht. Ein blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark konnte bei 17 der 189 Patienten (9,0 %, 95 %-KI [5,3 %; 14,0 %]) innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreicht werden. Die mediane Dauer bis zu einer CR / CRh betrug 2,3 Monate (95 %-KI [1,7 Monate; 2,3 Monate]).

### **Chance auf Heilung („bridge to transplant“)**

Unter Blinatumomab erhielten nach Erreichen einer CR / CRh (ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation) 32 der 189 Patienten (16,9 %; 95 %-KI [11,9 %; 23,1 %]) eine

alloHSZT, die bei rezidivierter ALL in der Regel als einzige Chance auf Heilung der Erkrankung gilt und die durch Blinatumomab als „bridge to transplant“ ermöglicht wurde (DGHO 2012; Fielding et al. 2007; Gökbuget et al. 2012b). In der retrospektiven Kohortenstudie mit insgesamt 808 Patienten erhielten hingegen lediglich 71 Patienten eine alloHSZT (7 %; 95 %-KI [5,0 %; 9,0 %]).

Von 32 Patienten, die unter Blinatumomab eine CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichten und danach eine alloHSZT erhalten hatten, waren neun Patienten (28,1 %) innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben, die 100-Tage-Mortalitätsrate lag bei 11,3 %. Die 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT ist unabhängig vom Wirkprinzip von Blinatumomab und kann daher nicht durch Blinatumomab beeinflusst werden.

### **Minimale Resterkrankung (MRD-Ansprechen, MRD-Negativität)**

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 65 von 189 Patienten (34,4 %, 95 %-KI [27,6 %; 41,6 %]) eine MRD-Ansprechen (Nachweisgrenze  $10^{-4}$  bzw. weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). 53 von 189 Patienten (28,0 %, 95 %-KI [21,8 %; 35,0 %]) erreichten sogar ein komplettes MRD-Ansprechen (keinerlei nachweisbaren leukämischen Zellen, MRD-Negativität). Ein MRD-Ansprechen wurde bei 63 Patienten bereits im ersten Zyklus erreicht.

### **Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)**

Die Dauer des Ansprechens beschreibt den Zeitraum vom Erreichen einer Remission (CR / CRh) innerhalb der ersten beiden Zyklen bis zum hämatologischen Rezidiv oder Tod aufgrund von Krankheitsprogression; die Dauer des Ansprechens ist ein wichtiger Prognosefaktor hinsichtlich des Langzeitüberlebens. Die mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv nach Erreichen einer Remission (Dauer des Ansprechens) betrug unter Blinatumomab 6,7 Monate (95 %-KI [5,1 Monate; n.b.]).

### **Sicherheit**

Insgesamt traten in der Zulassungsstudie MT103-211 bei 188 von 189 Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf (Datenschnitt 10. Oktober 2013). Bei 55,6 % der Patienten trat ein UE von mindestens Grad 3 CTC nach Therapiebeginn auf. Bei 33,3 % (63 von 189 Patienten) der Patienten führte ein UE zur Therapieunterbrechung, bei 18,0 % (34 Patienten) zum Therapieabbruch und bei 16,4 % zum Tod, darunter bei 20 Patienten aufgrund einer Infektion.

UEs von besonderem Interesse, die nach Therapiebeginn auftraten („treatment-emergent“) waren Infektionen (64,6 %), neurologische Ereignisse (52,9 %), Infusionsreaktionen (28,6 %), CRS (12,7 %), Tumorlyse-Syndrom (4,2 %) und Medikationsfehler (3,2 %).

## Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der pivotalen Zulassungsstudie MT103-211 ist ein Homogenitäts- bzw. Interaktionstest zur Untersuchung der Effektmodifikation nicht möglich. Klinische Faktoren, die die Behandlungseffekte von Blinatumomab beeinflussen könnten, wurden daher im vorliegenden Dossier nur deskriptiv untersucht. Insgesamt konnten konsistente Behandlungseffekte von Blinatumomab über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden.

Patienten, die zu Studienbeginn weniger als 50 % Blasten und damit eine geringere Tumorlast aufwiesen, erreichten im Vergleich zu Patienten, die zu Studienbeginn mehr als 50 % Blasten aufwiesen, häufiger eine CR / CRh (72,9 % vs. 29,2 %) bzw. CR (57,6 % vs. 22,3 %) innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab, sowie eine CR während des gesamten Studienzeitraums (61,0 % vs. 23,8 %). Bei diesen Patienten konnte auch ein längeres medianes OS (9,0 Monate, 95 %-KI [7,0 Monate; 12,4 Monate] vs. 4,1 Monate, 95 %-KI [3,1 Monate; 6,1 Monate]) und eine höhere MRD-Ansprechrates (61,0 % vs. 22,3 %) innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab beobachtet werden. Da diese Ergebnisse insgesamt nicht endpunktübergreifend waren, ist davon auszugehen, dass die Gruppenzugehörigkeit keinen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte hat. Es ist zu berücksichtigen, dass mögliche Behandlungseffekte in einzelnen Subgruppen aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt interpretierbar sind.

## 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, 2014, 2015c). Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph<sup>+</sup>/r B-Vorläufer ALL basiert daher auf den Daten der einarmigen, offenen Phase II Studie MT103-211 (Zulassungsstudie) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf den gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Zusätzlich wurde eine retrospektive Kohortenstudie (20120310) herangezogen, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich zu den bisher angewandten Salvage-Chemotherapieregimen beurteilen zu können.

Dieses Vorgehen wird im IQWiG-Methodenpapier (Version 4.2) empfohlen: „...für den Fall extrem seltener Erkrankungen oder extrem spezifischer Krankheitskonstellationen kann die Forderung nach (parallel) vergleichenden Studien unangemessen sein...auch hier [sind] zumindest adäquate Dokumentationen des Verlaufs solcher Patientinnen und Patienten einschließlich des erwarteten Verlaufs ohne die ggf. zu prüfende Intervention (z.B. anhand historischer Patientenverläufe) möglich und bewertbar“ (IQWiG 2015). Die Studie 20120310 basiert auf retrospektiven Daten bestehender Studiengruppen in Europa und den USA. Es handelt sich hierbei um eine der umfangreichsten Studien dieser Art in der Indikation der r/r B-Vorläufer ALL. Die Ein- und Ausschlusskriterien orientieren sich an denen der Zulassungsstudie MT103-211. Die Auswertung der Endpunkte in der Studie 20120310 wurde anhand von validen Analysemethoden gemäß den Ergebnissen in der Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

#### **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<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.2.3.3 in Verbindung mit der therapeutischen Bedeutung in der Zielpopulation.

### **Zusammenschau der Ergebnisse (Abschnitt 4.3.2.3.3) und therapeutische Bedeutung**

Die Ph<sup>+</sup> 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) (Bassan und Hoelzer 2011; Faderl et al. 2010; Gökbuget et al. 2012b; Oriol et al. 2010). Derzeit gibt es kein einheitliches Therapieregime für rezidierte oder refraktäre ALL-Patienten (DGHO 2012). Alle bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten lassen nur geringe CR-Raten und ein in der Regel sehr kurzes Überleben erzielen (Forman und Rowe 2013). Die alloHSZT ist derzeit die einzige Option auf Heilung dieser schwer zu behandelnden Patienten (Forman und Rowe 2013). Dies wird durch eine retrospektive Analyse der deutschen ALL-Studiengruppe zu Patienten mit Ph<sup>+</sup>, rezidivierter ALL eindrücklich veranschaulicht: kein einziger von insgesamt 51 Patienten ohne alloHSZT nach Salvage-Chemotherapie lebte länger als ein Jahr. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug lediglich 2,7 Monate. Im Gegensatz dazu lag das mediane Überleben der 149 Patienten, die eine alloHSZT nach Salvage-Chemotherapie erhielten, bei 14,7 Monaten, 38 % dieser Patienten lebten länger als drei Jahre (Gökbuget et al. 2012b).

Blinatumomab hat in den USA und der EU den Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease Designation) für die Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL erhalten (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 2014d, 2014e; Sanford 2015).

Blinatumomab ist ein wichtiger Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für Patienten mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL, welche bisher schwer zu behandeln waren und nur eine geringe Chance auf eine CR und damit eine potenzielle Heilung hatten. Mit Blinatumomab können Patienten mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL mit einer zum großen Teil ambulant durchführbaren Therapie häufiger als bisher eine komplette Remission (CR) erreichen und dadurch die Chance auf eine alloHSZT und damit Heilung („bridge to transplant“) erhalten (Stein et al. 2014).

Im Abschnitt 4.3.2.3.3 wurde der Behandlungseffekt von Blinatumomab aufgezeigt und gegenüber konventionellen Salvage-Chemotherapien (retrospektive Kohortenstudie) bewertet. Durch die Adjustierung der Daten der retrospektiven Kohortenstudie kann das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich zu bisher angewandten Salvage-Chemotherapien abgeleitet werden.

Die Ph<sup>+</sup> 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 retrospektiven Kohortenstudie 35 Jahre (vgl. Tabelle 4-33). Die Patienten in der

Blinatumomab-Zulassungsstudie waren intensiv vorbehandelt (Patientencharakteristika zu Studienbeginn):

- 56,6 % der Patienten hatten ein vorheriges Rezidiv, 24,3 % zwei und 10,6 % hatten bereits mehr als zwei vorherige Rezidive erlitten
- 40,7 % der Patienten hatten bereits eine vorangegangene Salvage-Therapie, 22,2 % zwei und 16,9 % mehr als zwei vorangegangene Salvage-Therapien erhalten
- 33,9 % 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, die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergehen. Klinisch sind Patienten unter anderem von Anämie, Fatigue, Infektionen, Blutungen und Schmerzen betroffen (DGHO 2012; Larson und Anastasi 2008).

Dies unterstreicht den Stellenwert der Therapie mit Blinatumomab. Für diese schwer zu behandelnde, häufig junge Patientenpopulation, die unter bisherigen Therapieregimen meist keine komplette Remission erreichte und damit keine Chance auf Heilung hatte, kann Blinatumomab dazu beitragen, den erheblichen therapeutischen Bedarf zu decken. Der Zusatznutzen von Blinatumomab wird nachfolgend zusammenfassend dargestellt (vgl. Tabelle 4-67).

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen

Kategorie Endpunkte	Blinatumomab vs. Salvage-Therapie <sup>†</sup> [95 %-KI]	Zusatznutzen
<b>Mortalität</b>		
OS (Median)	<b>6,1</b> Monate [4,2 Monate; 7,5 Monate] vs. 3,3 Monate [2,8 Monate; 3,6 Monate]	<b>Beträchtlich</b>
<b>Morbidität</b>		
Rate der CR / CRh <sup>‡, a</sup>	<b>42,9</b> % [35,7 %; 50,2 %] vs. 24,0 % [20,0 %; 27,0 %]	<b>Beträchtlich</b>
Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden <sup>b</sup>	<b>16,9</b> % [11,9 %; 23,1 %] vs. 7,0 % [5,0 %; 9,0 %]	
MRD-Ansprechr <sup>a</sup>	<b>34,4</b> % [27,6 %; 41,6 %] vs. —	
Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv ( <b>Dauer des Ansprechens</b> ) (Median)	<b>6,7</b> Monate [5,1 Monate; n.b.] vs. —	
<b>Sicherheit</b>		
UE (gesamt)	99,5 %	<b>Kein zusätzlicher Schaden belegt</b>
SUE (gesamt)	67,2 %	
Therapieabbruch aufgrund UE nach Therapiebeginn	18,0 %	
<p>†: Darstellung Behandlungseffekt Blinatumomab (Zulassungsstudie MT103-211; N=189) vs. Salvage-Therapie (retrospektive Kohortenstudie 20120310, nach Datenverfügbarkeit). Die Ergebnisse aus Studie 20120310 wurden nach den Anteilen in den sechs Strata durch die Kombination von Alter und vorangegangenen Therapielinien in Studie MT103-211 gewichtet und kombiniert.</p> <p>‡: CRsg bei Salvage-Therapie.</p> <p>a: Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</p> <p>b: Prozentualer Anteil der Patienten, die eine CR / CRh bzw. CRsg während der Behandlung mit Blinatumomab bzw. Salvage-Therapie erreicht haben und eine alloHSZT erhielten, jeweils bezogen auf die gesamte Studienpopulation. In Studie MT103-211 erreichten 32 von 189 Patienten eine CR / CRh und erhielten daraufhin eine alloHSZT, ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation vor HSZT. In Studie 20120310 erreichten von 808 mit Salvage-Therapie behandelten Patienten und verfügbaren Endpunktdaten 71 Patienten eine CRsg und erhielten daraufhin eine alloHSZT</p> <p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRsg: CR laut Studiengruppen / -zentren; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>		

**Mortalität**

Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, hatten einen Überlebensvorteil von nahezu drei Monaten im Vergleich zu Patienten, die mit Salvage-Therapie behandelt wurden (6,1 Monate, 95 %-KI [4,2 Monate; 7,5 Monate] vs. 3,3 Monate, 95 %-KI [2,8 Monate; 3,6 Monate]), vgl. Abbildung 4-28. Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 27,9 % (95 %-KI [20,3 %; 36,1 %]) unter Blinatumomab im Vergleich zu 15 % (95 %-KI

[13 %; 18 %]) unter Salvage-Therapie (vgl. Abbildung 4-29). Dies zeigt den beträchtlichen Zusatznutzen von Blinatumomab auf.

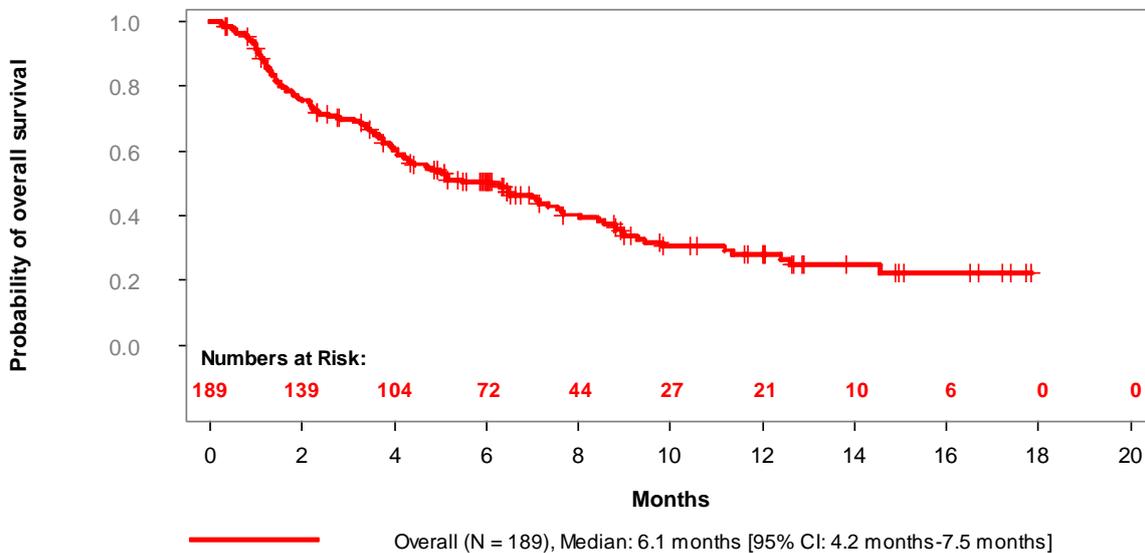


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im PAS (Studie MT103-211)  
Quelle: (Amgen 2014b)

Der Zusatznutzen von Blinatumomab wird noch deutlicher bei den Patienten, die unter der Behandlung eine CR / CRh erreichen konnten. So betrug in der zum Tag 36 (Ende des ersten Behandlungszyklus plus eine Woche) durchgeführten Landmark-Analyse das mediane OS der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt eine CR / CRh erzielt hatten und nicht verstorben waren (Responder), 11,2 Monate (95 %-KI [7,8 Monate; n.b.] und für Patienten ohne CR / CRh (Non-Responder) 3,0 Monate (95 %-KI [2,4 Monate; 4,0 Monate]). Das mediane Gesamtüberleben (Landmark-Analyse) der Patienten, die bis zum Tag 77 (Ende des zweiten Behandlungszyklus plus eine Woche) eine CR / CRh erreicht hatten und nicht verstorben waren, betrug 9,9 Monate (95 %-KI [6,8 Monate; n.b.]), im Vergleich zu 2,7 Monaten 95 %-KI [1,6 Monate; 4,5 Monate]) für Patienten ohne CR / CRh.

Der Zusatznutzen von Blinatumomab im Vergleich zu bisherigen Salvage-Chemotherapien wird zudem in einer extrapolierten Analyse des OS über fünf Jahre verdeutlicht: Die projizierte Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter Behandlung mit Blinatumomab liegt bei 12,5 % im Vergleich zu 5,4 % unter Salvage-Therapie. Dies wird in der nachfolgenden Abbildung dargestellt (vgl. Abbildung 4-29).

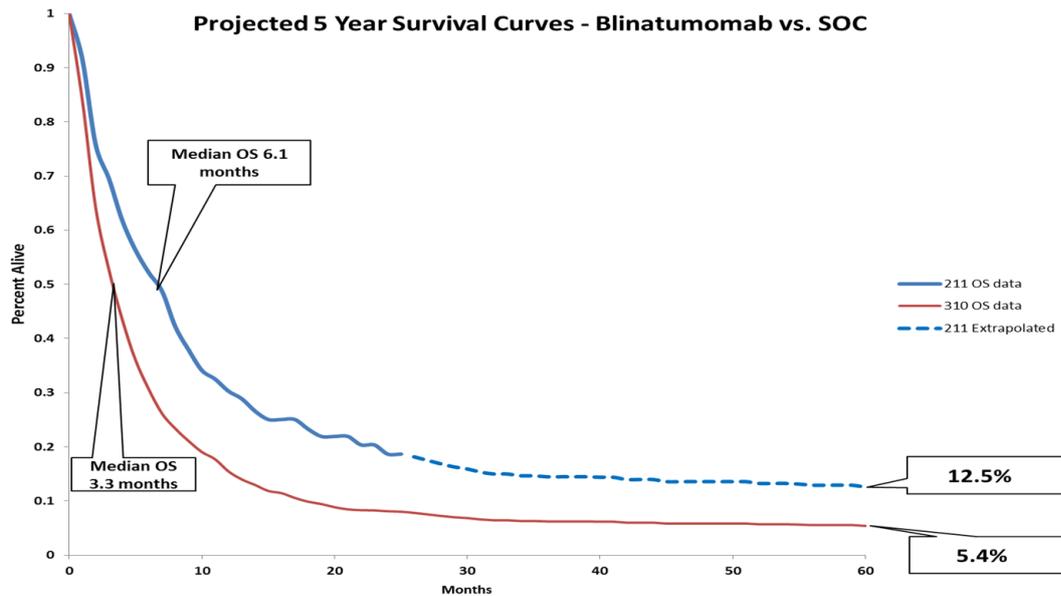


Abbildung 4-29: Extrapolierte Analyse des Gesamtüberlebens (OS) unter Blinatumomab-Behandlung und Gesamtüberleben unter Salvage-Therapie (SOC)

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf OS-Daten aus Studie MT103-211 und Studie 20120310

Des Weiteren ergab eine aktuelle Subgruppen-Auswertung der Studie MT103-211 für Patienten, die bereits vor Studienbeginn eine alloHSZT erhalten hatten (64 von 189 Patienten (34 %)), ein medianes OS von 8,4 Monaten (95 %-KI [4,2 Monate; 9,4 Monate]; mediane Nachbeobachtungszeit 8,8 Monaten) sowie eine CR / CRh-Rate von 45 % (95 %-KI [33 %; 58 %]) (Stein et al. 2015). Diese Ergebnisse sind konsistent zu den Gesamtergebnissen der Studie MT103-211 und bestätigen den Zusatznutzen von Blinatumomab in dieser stark vorbehandelten Patientenpopulation.

Die Daten zum Langzeitüberleben unter Blinatumomab werden durch die Studie MT103-206 weiter untermauert. In dieser Studie bei Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL erzielten 69 % der mit Blinatumomab behandelten Patienten eine MRD-Negativität, das mediane Gesamtüberleben betrug 13,0 Monate (95 %-KI [8,5 Monate; 21,9 Monate]). Ein Langzeitüberleben von mehr als 30 Monaten erreichten 28 % aller Patienten (10 von 36) (vgl. Abbildung 4-30). Zwei dieser Patienten mit Langzeitüberleben hatten darüber hinaus einzig Blinatumomab erhalten, ohne anschließende alloHSZT (Zugmaier et al. 2015).

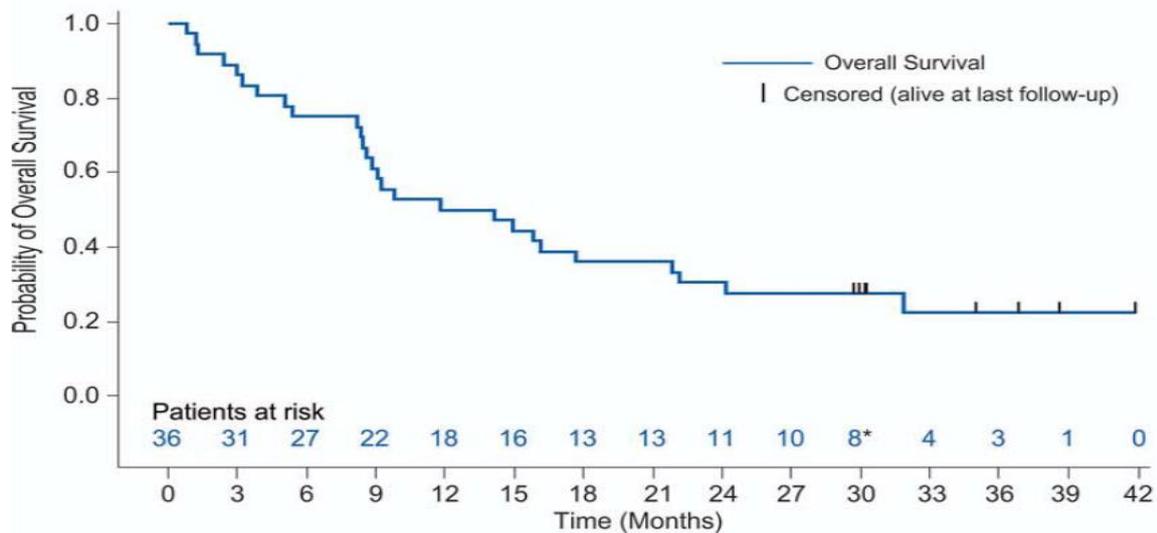


Abbildung 4-30: Gesamtüberleben (OS) unter Blinatumomab-Behandlung bei Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL

Quelle: (Zugmaier et al. 2015)

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Dimension Mortalität als beträchtlich einzustufen.

### **Morbidität**

Der primäre Endpunkt in der Zulassungsstudie MT103-211 war die Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab. Des Weiteren wurde der Anteil der Patienten, die eine CR / CRh erreichten und nach der Behandlung mit Blinatumomab eine alloHSZT erhielten, untersucht. Diese Endpunkte wurden ebenfalls in Studie 20120310 untersucht, da eine vergleichbare Operationalisierung vorlag und die Ergebnisse entsprechend adjustiert werden konnten.

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

#### **Komplette Remission (CR / CRh)**

Ziel der Therapie der Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL ist es, eine komplette Remission zu erreichen (DGHO 2012; GMALL 2015; NCCN 2015). Neben dem patientenrelevanten Endpunkt CR wurde beim primären Wirksamkeitsendpunkt „Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab“ auch eine komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) mit eingeschlossen. Die Berücksichtigung der CRh ist klinisch relevant, da sich bei intensiv vorbehandelten Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird.

Mit Blinatumomab konnten 42,9 % (95 %-KI [35,7 %; 50,2 %]) der 189 Patienten eine komplette Remission oder komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung

(CR / CRh;  $\leq 5$  % Blasten im Knochenmark; vollständige bzw. teilweise Wiederherstellung des peripheren Blutbildes) innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichen. Bei der Mehrzahl der Patienten (79 %) trat diese im ersten Behandlungszyklus auf. In der retrospektiven Kohortenstudie erreichten lediglich 24,0 % (95 %-KI [20,0 %; 27,0 %]) der Patienten mit einer Salvage-Therapie eine komplette Remission laut Definition der Studiengruppen / -zentren (CRsg;  $\leq 5$  % Blasten im Knochenmark; unvollständige hämatologische Wiederherstellung bzw. unvollständige Thrombozytenerholung).

Dieses verbesserte Ansprechen verdeutlicht den Zusatznutzen von Blinatumomab im Vergleich zu bisher angewendeten Salvage-Chemotherapien. Nur durch das Erreichen einer CR / CRh wird Patienten die Chance sowohl auf eine dauerhafte Remission als auch auf Heilung („bridge to transplant“) ermöglicht.

#### *Chance auf Heilung („bridge to transplant“)*

Wie in Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2 dargestellt, ist die alloHSZT derzeit die einzige kurative Therapieoption für erwachsene Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL. Das Erreichen einer CR / CRh ist Grundvoraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT. Bei Studienbeginn war kein Patient für eine Stammzelltransplantation geeignet, da die Erkrankung rezidiert bzw. refraktär war. Durch den höheren Anteil der Patienten, die mit Blinatumomab im Vergleich zu bisherigen Salvage-Chemotherapien eine CR / CRh erreichen, ist es möglich, mehr Patienten die Chance auf eine alloHSZT und damit ein Langzeitüberleben zu ermöglichen.

Unter Blinatumomab erhielten nach Erreichen einer CR / CRh (ohne Gabe weiterer anti-leukämischer Medikation) 32 der 189 Patienten (16,9 %; 95 %-KI [11,9 %; 23,1 %]) eine alloHSZT, die bei rezidivierter ALL in der Regel als einzige Chance auf Heilung der Erkrankung gilt und die durch Blinatumomab als „bridge to transplant“ ermöglicht wurde (DGHO 2012; Fielding et al. 2007; Gökbüget et al. 2012b). In der retrospektiven Kohortenstudie mit insgesamt 808 Patienten erhielten hingegen lediglich 71 der Patienten eine alloHSZT (7 %; 95 %-KI [5,0 %; 9,0 %]).

Die vergleichsweise hohe Transplantationsrate zeigt den Zusatznutzen von Blinatumomab und verdeutlicht die Patientenrelevanz der kompletten Remission (CR / CRh) in der Zielpopulation.

#### *Minimale Resterkrankung (MRD-Ansprechen, MRD-Negativität)*

Durch die Bestimmung des MRD-Status kann festgestellt werden, ob die nachweisbaren Leukämiezellen vollständig zerstört wurden (GMALL 2015). Die Feststellung des MRD-Status gehört in Deutschland mittlerweile zum Versorgungsstandard (DGHO 2012). Das MRD-Ansprechen ist dabei definiert als die Reduktion der Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze von  $10^{-4}$  bzw. weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen. Das Erreichen eines MRD-Ansprechens ist essentiell in der Therapie der B-Vorläufer ALL, da die MRD-Negativität einer der bedeutendsten prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg bei Patienten darstellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 65 von 189 Patienten (34,4 %, 95 %-KI [27,6 %; 41,6 %]) ein MRD-Ansprechen; 53 Patienten (28,0 %, 95 %-KI [21,8 %; 35,0 %]) erreichten sogar ein komplettes MRD-Ansprechen ohne nachweisbare leukämische Zellen.

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

#### *Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)*

Die Dauer des Ansprechens beschreibt den Zeitraum vom Erreichen einer Remission (CR / CRh) innerhalb der ersten beiden Zyklen bis zum hämatologischen Rezidiv oder Tod aufgrund von Krankheitsprogression; die Dauer des Ansprechens ist ein wichtiger Prognosefaktor hinsichtlich des Langzeitüberlebens. Die mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv nach Erreichen einer Remission (Dauer des Ansprechens) betrug 6,7 Monate unter Blinatumomab (95 %-KI [5,1 Monate; n.b.]).

#### **Lebensqualität**

Daten zur Erhebung der Lebensqualität wurden in der Zulassungsstudie nicht erhoben, da üblicherweise in Phase II Studien die Sicherheit und Wirksamkeit geprüft werden. Eine Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL findet in der laufenden Phase III Studie (TOWER-Studie) statt. Es wird erwartet, dass der Zusatznutzen von Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie auch hinsichtlich der Lebensqualität in dieser Studie bestätigt wird.

#### **Sicherheit**

Insgesamt traten in der Zulassungsstudie MT103-211 bei 188 von 189 Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf. Bei 55,6 % der Patienten trat ein UE von mindestens Grad 3 CTC nach Therapiebeginn auf. Bei 33,3 % (63 von 189 Patienten) der Patienten führte ein UE zur Therapieunterbrechung, bei 18,0 % (34 Patienten) zum Therapieabbruch und bei 16,4 % (31 Patienten) zum Tod, darunter bei 20 Patienten aufgrund einer Infektion.

UE von besonderem Interesse, die nach Therapiebeginn auftraten, waren Infektionen (64,6 %), neurologische Ereignisse (52,9 %), Infusionsreaktionen (28,6 %), CRS (12,7 %), Tumorlyse-Syndrom (4,2 %) und Medikationsfehler (3,2 %).

Infektionen sind bei den durch ihre Grunderkrankung und die Vortherapien erheblich immunkompromittierten Patienten eine typische Symptomatik und Komplikation, die auch nahezu regelhaft unter Salvage-Therapien auftritt und die unter Blinatumomab durch den Wirkmechanismus (Elimination von CD19-positiven B-Zellen) zu erklären ist. Patienten, die Blinatumomab erhalten, werden bezüglich Anzeichen und Symptomen von Infektionen

regelmäßig klinisch überwacht und gegebenenfalls angemessen behandelt. Der Mechanismus, der den neurologischen Nebenwirkungen von Blinatumomab zu Grunde liegt, ist bislang nicht geklärt; die Mehrheit dieser Ereignisse verschwand nach Behandlungsunterbrechung. Infusionsreaktionen traten generell schnell, meist innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Infusion auf. Patienten werden während der Initiierung des ersten und zweiten Behandlungszyklus stationär behandelt und können daher engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht und gegebenenfalls behandelt werden. Ein schwerwiegendes Zytokinfreisetzungs- oder Tumorlyse-Syndrom tritt nur selten auf, mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von zwei Tagen nach Therapiebeginn, also ebenfalls während der stationären Behandlungsphase, so dass eine rasche Intervention möglich ist.

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 dem Erfordernis einer Hospitalisierung für mindestens 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 Zulassungsstudie MT103-211 ist eine multizentrische Studie, die in 37 Zentren in Europa und den USA durchgeführt wurde. Es nahmen insgesamt neun deutsche Studienzentren teil, was einem Anteil von 24 % entspricht. Insgesamt stammen mehr als 50 % der Patienten aus Europa. Blinatumomab wurde primär in Deutschland entwickelt und wird hier weiterhin im Rahmen von Studien untersucht.

Die Ergebnisse der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 umfassen Daten aus sieben europäischen und drei amerikanischen Studienzentren. Die Ergebnisse der retrospektiven Kohortenstudie umfassen zu 19,6 % (verfügbare Daten zu CRsg oder OS) bzw. 27,6 % (verfügbare Daten zu CRsg) Daten aus Deutschland. Gleichzeitig stellt die retrospektive Kohortenstudie den bisher größten verfügbaren Datenbestand in der Population der Ph<sup>+</sup>/r/r B-Vorläufer ALL dar und kann daher als repräsentativ für die Therapie angesehen werden.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie und der retrospektiven Kohortenstudie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und spiegeln diesen wider.

### **Zusammenfassung der Bestimmung des Zusatznutzens von Blinatumomab**

Blinatumomab, ein BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist die erste innovative Therapie für Patienten mit Ph<sup>+</sup>/r/r B-Vorläufer ALL, die in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Blinatumomab trägt beträchtlich dazu bei, den hohen

ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser seltenen, lebensbedrohlichen Erkrankung zu decken.

Bisher konnten Patienten lediglich mit intensiver, hochtoxischer Salvage-Chemotherapie, palliativ oder im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden und hatten eine sehr geringe Chance auf Heilung. 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 („bridge to transplant“) zu geben.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup> 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
- Verlängerung des Überlebens unter Blinatumomab (6,1 Monate vs. 3,3 Monate unter Salvage-Therapie)
- Hohe Rate an Patienten mit CR / CRh (42,9 % vs. 24,0 % unter Salvage-Therapie) und damit höhere Chance auf Heilung („bridge to transplant“): 16,9 % aller Patienten erhielten eine alloHSZT (vs. 7 % unter Salvage-Therapie)
- Hohe MRD-Ansprechrates und damit besonders intensives Therapieansprechen und Reduktion der Krankheitslast bei mehr als 34 % der Patienten, deren leukämische Blasten unterhalb der maximal möglichen Nachweisgrenze lagen
- Positives Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen; bei weniger als einem Fünftel der Patienten führte ein UE zum Therapieabbruch
- Kürzere stationäre Behandlung im Vergleich zur Salvage-Therapie (vgl. Modul 3)
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: 24 % der Zentren in Studie MT103-211 stammen aus Deutschland

Bei der Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame immunonkologische Therapieoption zur Verfügung, die deren Überleben verlängert und ihre Chance auf Heilung („bridge to transplant“) 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 4-68: 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.*

Gemäß G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens bei Orphan Drugs auf Grundlage der Zulassungsstudien bewertet (G-BA 2013b, 2014, 2015c). Die Ph<sup>+</sup>/r/r B-Vorläufer ALL ist eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung, die von einem rapiden Krankheitsverlauf geprägt ist. Es besteht bislang ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf. Blinatumomab ist als „Breakthrough Therapy“ in den USA (FDA) und als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Disease Designation) in den USA und in Europa (Europäische Kommission) klassifiziert und entsprechend genehmigt worden. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des

medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab erfolgt daher auf der Basis der einarmigen, offenen Phase II Studie MT103-211 (Zulassungsstudie). Aufgrund der extremen Seltenheit und der hohen Mortalität der Erkrankung stellt die Studie MT103-211 derzeit die beste verfügbare Evidenz dar. Der Vergleich mit der retrospektiven Kohortenstudie 20120310 ist plausibel.

#### **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 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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 2006<sup>15</sup>) 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

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

<sup>14</sup> 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.

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

entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) 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

*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.

---

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

#### 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 4-69: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
MT103-211 NCT01466179 2011-002257-61	ja (Amgen 2014b)	ja (Clinicaltrials.gov 2015a) (ICTRP 2013a) (PharmNet.Bund 2011)	ja (Gökbuget et al. 2012c; Kantarjian et al. 2015; Stein et al. 2015; Topp et al. 2014; Topp et al. 2015)
20120310 NCT02003612	ja (Amgen 2014a)	ja (Clinicaltrials.gov 2013) (ICTRP 2013b)	nein

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Amgen 2014a. Studienbericht Studie MT103-310: *An Analysis of Historical Data on Hematological Remission Rates and Survival among Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. Data on file.
2. Amgen 2014b. Studienbericht Studie MT103-211: *An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Bi-specific T cell Engager (BiTE<sup>®</sup>) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. Data on file.
3. Amgen 2014c. Studienprotokoll Studie MT103-211: *An open label, multicenter, phase II study to evaluate efficacy and safety of the BiTE<sup>®</sup> antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL)*. Data on file.
4. Amgen 2014d. Pressemitteilung: *Amgen's BiTE<sup>®</sup> 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*.
5. Amgen 2014e. Pressemitteilung: *FDA Approves BLINCYTO<sup>™</sup> (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<sup>®</sup>) Immunotherapy to be Approved by the FDA*.
6. Amgen 2015. Produktinformation BLINCYTO: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Stand 30. November 2015. Data on file.
7. Bassan R. und Hoelzer D. 2011. *Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia*. Journal of Clinical Oncology 29 (5), S. 532–543.
8. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. et al. 2009. *Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL)*. Blood 113 (1), S. 4153–4162.
9. Brüggemann M., Raff T. und Kneba M. 2012. *Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?* Blood 120 (23), S. 4470–4481.
10. 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): "Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist"*. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>, abgerufen am: 24.02.2015.

11. 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.
12. Clinicaltrials.gov 2013. *Studienregistereintrag NCT02003612 / 20120310: Historical Data Analysis of Hematological Remission and Survival in Adults With R/R Acute Lymphoblastic Leukemia*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003612?term=NCT02003612&rank=1>, abgerufen am: 09.11.2015.
13. Clinicaltrials.gov 2015a. *Studienregistereintrag NCT01466179: 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)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01466179>, abgerufen am: 17.06.2015.
14. Clinicaltrials.gov 2015b. *Studienregistereintrag NCT02013167: 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)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02013167>, abgerufen am: 17.06.2015.
15. Clinicaltrialsregister.eu 2013. *Studienregistereintrag 2013-000536-10: 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)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000536-10>, abgerufen am: 22.06.2015.
16. Des Jarlais D. C., Lyles C. und Crepaz N. 2004. *Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement*. Am J Publ Health 94 (3), S. 361–366.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2012. *Akute Lymphatische Leukämie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2012*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 05.10.2015.
18. Dombret H., Raffoux E. und Boissel N. 2011. *Management of Ph- ALL Relapse / New Drugs in Ph- ALL*, in: Gökbuget N. (Hrsg.), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 172–181.
19. Elm E. von, Egger M., Altman D. G. et al. 2007. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies*. BMJ 35, S. 806–808.
20. 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.*

21. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95/Rev.4.* Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf), abgerufen am: 31.08.2015.
22. Faderl S., O'Brien S., Pui C.-H. et al. 2010. *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Concepts and Strategies.* Cancer 116 (5), S. 1165–1176.
23. Fielding A. K., Richards S. M., Chopra R. et al. 2007. *Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study.* Blood 109 (3), S. 944–950.
24. Food and Drug Administration (FDA) 2014. *Orphan Drug Approval for Blinatumomab.* Verfügbar unter: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD\\_Results\\_2.cfm?Index\\_Num ber=255707](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD_Results_2.cfm?Index_Num ber=255707), abgerufen am: 17.02.2015.
25. 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.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013a. *Tragende Gründe zum Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinien (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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2300/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_TrG.pdf), abgerufen am: 21.04.2015.
27. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2313/2013-05-16_AM-RL-XII_Brentuximab_TrG.pdf), abgerufen am: 21.04.2015.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Tragende Gründe zum Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinien (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cholsäure.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2995/2014-11-06\\_AM-RL-XII\\_Cholsaeure\\_2014-05-15-D-105\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2995/2014-11-06_AM-RL-XII_Cholsaeure_2014-05-15-D-105_TrG.pdf), abgerufen am: 29.06.2015.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-038. Data on file.*
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18.*

*Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015: Verfo.*

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015c. *Tragende Gründe zum Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinien (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/40-268-2996/2014-11-06\\_AM-RL-XII\\_Ruxolitinib\\_2014-05-15-D-108\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf), abgerufen am: 29.06.2015.
32. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) 2015. *Akute lymphatische Leukämie (ALL). Kompetenznetz Leukämie*. Verfügbar unter: [http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index\\_ger.html](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html), abgerufen am: 05.10.2015.
33. Gökbuget N. 2011. *Stem cell transplantation*, in: Gökbuget N. (Hrsg.), *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL*, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 101–116.
34. Gökbuget N. und Hoelzer D. 2008. *HSCT for acute lymphoblastic leukaemia in adults: Chapter 21*, in: European School of Hematology (ESH) und European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Hrsg.), *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (2008)*. forum service editore, Genoa, Italy, S. 372–379.
35. 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.
36. 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.
37. Gökbuget N., Topp M., Zugmaier G. et al. 2012c. *Anti-CD19 BiTE Blinatumomab induces high complete remission rate in adult patients with relapsed B-precursor ALL: Updated Results of An Ongoing Phase II Trial. Lectures at 10th International Symposium on Targeted Anticancer Therapies 8-10 March 2012, Amsterdam, The Netherlands*. *Ann Oncol* 23 (Suppl 1), S. i20-i21.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf), abgerufen am: 23.10.2015.
39. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013a. *Studienregistereintrag MT103-211: 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)*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002257-61-DE>, abgerufen am: 18.06.2015.

40. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013b. *Studienregistereintrag NCT02003612: An Analysis of Historical Data on Hematological Remission and Survival Among Adult Patients with relapsed / Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia*. Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003612>, abgerufen am: 09.11.2015.
41. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014. *Studienregistereintrag EUCTR2013-000536-10-IT: A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) - TOWER Study*. Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000536-10-IT>, abgerufen am: 18.06.2015.
42. Kantarjian H. M., Stein A., Bargou R. et al. 2015. *Safety and activity of blinatumomab for older patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in two phase 2 studies: Abstract 7043 for the 2015 ASCO Annual Meeting (May 29 - June 2, 2015)*. Journal of Clinical Oncology 33 (15), S. 7043.
43. 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.
44. Lehmacher W. und Hellmich M. 2008. *Multiples Testen bei Subgruppenanalysen in klinischen Studien: 53. Jahrestagung der GMDS. Meeting Abstract*. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS), 10 September 2008, Stuttgart.
45. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2015*. Verfügbar unter:  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf), abgerufen am: 01.10.2015.
46. 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.
47. PharmNet.Bund 2011. *Studienregistereintrag MT103-211 (Sponsor's protocol No.): 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)*. Verfügbar unter:  
[https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANC\\_HOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANC_HOR__), abgerufen am: 21.06.2015.
48. PharmNet.Bund 2013. *Studienregistereintrag NCT02013167 (US NCT No.): A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study)*. Verfügbar unter:

[https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANC HOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANC HOR__), abgerufen am: 21.06.2015.

49. Sanford M. 2015. *Blinatumomab: First Global Approval*. *Drugs* 75 (3), S. 321–327.
50. Shouval R., Labopin M., Bondi O. et al. 2015. *Prediction of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Mortality 100 Days After Transplantation Using a Machine Learning Algorithm: A European Group for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party Retrospective Data Mining Study*. *Journal of Clinical Oncology* 33 (28), S. 3144–3151.
51. Stein A., Topp M., Gökbuget N. et al. 2014. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Following anti-CD19 BiTE<sup>®</sup> Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL): Poster Presentation. American Society of Hematology Annual Meeting, December 6–9, 2014. American Society of Hematology (ASH), 2014, San Francisco, CA.*
52. Stein A. S., Topp M. S., Kantarjian H. M. et al. 2015. *Treatment with Anti-CD19 BiTE<sup>®</sup> Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) Post- Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Oral Presentation: No. 861 Abrufbar unter <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper83095.html>. 57th ASH Annual Meeting & Exposition. American Society of Hematology (ASH), 7 Dezember 2015, Orlando, FL.*
53. Topp M., Gökbuget N., Stein A. et al. 2014. *Confirmatory open-label, single-arm, multicenter phase 2 study of the BiTE antibody blinatumomab in patients (pts) with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL): Abstract presentation from the 2014 ASCO Annual Meeting. Journal of Clinical Oncology* 32 (15\_May 20 Supplement), S. 7005.
54. Topp M. S., Gökbuget N., Stein A. S. et al. 2015. *Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. The Lancet Oncology* 16 (1), S. 57–66.
55. Vandembroucke J. P., Elm E. von, Altman D. G. et al. 2007. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. Ann Intern Med* 147, S. W-163–W-194.
56. Zugmaier G., Gökbuget N., Klinger M. et al. 2015. *Long-term survival and T-Cell kinetics in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia who achieved minimal residual disease response following treatment with Anti-CD19 BiTE<sup>®</sup> antibody construct blinatumomab. Blood Prepublished Online October 19, 2015, S. e1-e5.*

**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):*

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht auf RCTs eingeschränkt. Die Ergebnisse werden im Anhang 4-A4 dargestellt.

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht auf RCTs eingeschränkt. Die Ergebnisse werden im Anhang 4-A4 dargestellt.

---

<sup>17</sup> 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-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht auf RCTs eingeschränkt. Die Ergebnisse werden im Anhang 4-A4 dargestellt.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

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

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1996 bis 2015 Woche 42	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	42088
2	exp acute lymphoblastic leukemia/	30090
3	Philadelphia chromosome negative.af. or Philadelphia 1 chromosome/	4620
4	bispecific antibody/	1373
5	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto).af.	495
6	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	129
7	1 or 2 or 3	45391
8	4 or 5 or 6	1813
9	7 and 8	311

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily, Ovid MEDLINE® and Ovid OLDMEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to Present	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	23354
2	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	36170
3	Philadelphia chromosome negative.af. or exp Philadelphia Chromosome/	2612
4	exp Antibodies, Bispecific/	1451
5	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto).af.	132
6	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	32
7	1 or 2 or 3	48040
8	4 or 5 or 6	1561
9	7 and 8	93

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2015, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to September 2015, EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to September 2015, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 2 <sup>nd</sup> Quarter 2015	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.10.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1991 – September 2015	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	1491
2	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma or Leukemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma).af.	737
3	(Philadelphia chromosome or Philadelphia chromosome negative).af.	156
4	Antibodies, Bispecific.af.	9
5	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto).af.	4
6	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	1
7	1 or 2 or 3	1811
8	4 or 5 or 6	13
9	7 and 8	1

**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:

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

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht auf RCTs eingeschränkt. Die Ergebnisse werden im Anhang 4-B4 dargestellt.

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht auf RCTs eingeschränkt. Die Ergebnisse werden im Anhang 4-B4 dargestellt.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht auf RCTs eingeschränkt. Die Ergebnisse werden im Anhang 4-B4 dargestellt.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	(Blinatumomab OR Blincyto OR MT103 OR MT-103 OR MT 103 OR AMG103 OR AMG-103 OR AMG 103)
<b>Link</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?show_xprt=Y&amp;xprt=%28+Blinatumomab+OR+Blincyto+OR+MT103+OR+MT-103+OR+MT+103+OR+AMG103+OR+AMG-103+OR+AMG+103+%29">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?show_xprt=Y&amp;xprt=%28+Blinatumomab+OR+Blincyto+OR+MT103+OR+MT-103+OR+MT+103+OR+AMG103+OR+AMG-103+OR+AMG+103+%29</a>
<b>Treffer</b>	37

<b>Studienregister</b>	ICTRP (WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	Blinatumomab OR Blincyto OR MT103 OR MT-103 OR MT 103 OR AMG103 OR AMG-103 OR AMG 103
<b>Link</b>	Nicht verfügbar
<b>Treffer</b>	71 Treffer zu 16 Studien

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	Blinatumomab OR Blincyto OR MT103 OR MT-103 OR MT 103 OR AMG103 OR AMG-103 OR AMG 103 (Filter: IMP with orphan designation in the indication)
<b>Link</b>	<a href="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&amp;orphanimp=true">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&amp;orphanimp=true</a>
<b>Treffer</b>	20

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.10.2015
<b>Suchstrategie</b>	?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)
<b>Link</b>	Nicht verfügbar
<b>Treffer</b>	10

### 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:

Einschlusskriterium		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene mit Ph <sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL
E2	Intervention	Blinatumomab 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
E4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte / validen Surrogate aus Abschnitt 4.2.5.2
E5	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterium		Details
A1	Studientyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fallserien, tierexperimentelle Studien</li> <li>Interventionelle Studien oder Beobachtungsstudien ohne vorliegende Ergebnisse</li> </ul>
A2	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Publikationssprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
ALL: Akute lymphatische Leukämie; Ph <sup>-</sup> : Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert / refraktär		

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht auf RCTs eingeschränkt. Die Ergebnisse werden im Anhang 4-C4 dargestellt.

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht auf RCTs eingeschränkt. Die Ergebnisse werden im Anhang 4-C4 dargestellt.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

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

Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
(Advani 2011)	A2
(Gökbuget et al. 2014a)	A2
(Gökbuget et al. 2014b)	E2
(Gökbuget et al. 2012)	E2
(Junker 2015)	A2
(Kantarjian et al. 2015)	A2
(Kapoor et al. 2014)	A2
(Klinger et al. 2012)	E2
(Schub et al. 2013a)	E2
(Schub et al. 2013b)	E2
(Singhvi 2013)	A2
(Stein et al. 2014)	A2
(Thomas 2015)	A2
(Topp et al. 2014a)	A2
(Topp et al. 2014b)	A2
(Topp et al. 2011)	E2
(Topp et al. 2014c)	A2
(Topp et al. 2012)	E2
(Topp et al. 2014d)	E2
(Wolach und Stone 2015)	E2

1. Advani A. S. 2011. *Blinatumomab: A novel agent to treat minimal residual disease in patients with acute lymphoblastic leukemia*. Clinical Advances in Hematology and Oncology 9 (10), S. 776.
2. Gökbuget N., Bruggemann M., Topp M. S. et al. 2014a. *Effects of the bite antibody blinatumomab on molecular response in a phase 2 open-label, multicenter confirmatory study in relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL): Haematologica. Conference: 19th Congress of the European Hematology Association Milan Italy. Conference Start: 20140612 Conference End: 20140615. Haematologica 2014 (99), S. 508–509.*

3. Gökbuget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. 2014b. *BLAST: A confirmatory, single-arm, phase 2 study of blinatumomab, a bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct, in patients with minimal residual disease B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL)*. Verfügbar unter: <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/670?sso-checked=true>, abgerufen am: 02.11.2015.
4. Gökbuget N., Topp M., Zugmaier G. et al. 2012. *Anti-CD19 BiTE Blinatumomab induces high complete remission rate in adult patients with relapsed B-precursor ALL: Updated Results of An Ongoing Phase II Trial. Lectures at 10th International Symposium on Targeted Anticancer Therapies 8-10 March 2012, Amsterdam, The Netherlands*. Ann Oncol 23 (Suppl 1), S. i20-i21.
5. Junker A. 2015. *Acute lymphoblastic leukemia: Blinatumomab for efficient immunotherapy*. Arzneimitteltherapie 33 (7-8), S. 260.
6. Kantarjian H. M., Stein A., Bargou R. et al. 2015. *Safety and activity of blinatumomab for older patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in two phase 2 studies*. Journal of Clinical Oncology 33 (15), S. 7043.
7. Kapoor A., Rajput P., Beniwal S. et al. 2014. *Blinatumomab: A ray of hope for relapsed/refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia*. Clinical Cancer Investigation Journal 3 (6), S. 577.
8. Klinger M., Brandl C., Zugmaier G. et al. 2012. *Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab*. Blood 119 (26), S. 6226–6233.
9. Schub A., Nagele V., Zugmaier G. et al. 2013a. *Immunopharmacodynamic response to blinatumomab in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL)*. Karger 36, S. 183.
10. Schub A., Nagele V., Zugmaier G. et al. 2013b. *Immunopharmacodynamic responses following treatment with the bispecific t-cell engager antibody blinatumomab among patients with relapsed/refractory b-precursor acute lymphoblastic leukemia*. Onkologie 2013, S. 232.
11. Singhvi A. 2013. *Bite antibody blinatumomab: Towards victory in adult all: Abstracts of the Lectures During Haematocon 2013 - Abstract No. 20*. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion 29 (4), S. 207.
12. Stein A., Topp M., Gökbuget N. et al. 2014. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Following anti-CD19 BiTE<sup>®</sup> Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL): Poster Presentation. American Society of Hematology Annual Meeting, San Francisco, CA, December 6–9, 2014*. American Society of Hematology, 2014.
13. Thomas X. 2015. *Blinatumomab: A new era of treatment for adult ALL?* Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/>, abgerufen am: 04.11.2015.

14. Topp M., Gödbuget N., Stein A. et al. 2014a. *Blinatumomab in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: An open-label, single-arm, multicenter confirmatory phase 2 study*. Verfügbar unter: <http://discovery.ucl.ac.uk/1457967/>, abgerufen am: 09.11.2015.
15. Topp M., Gödbuget N., Stein A. et al. 2014b. *Confirmatory open-label, single-arm, multicenter phase 2 study of the BiTE antibody blinatumomab in patients (pts) with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL)*. *Journal of Clinical Oncology* 32, S. 7005.
16. Topp M., Gödbuget N., Zugmaier G. et al. 2011. *Clinical activity of the anti-CD19 bite blinatumomab in patients with relapsed/ refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): Interim results of a phase II study*. *The Ferrata-Sorti Foundation* 96, S. 236.
17. Topp M., Gödbuget N., Stein A. S. et al. 2014c. *Open-label, single-arm, multicenter confirmatory phase 2 study of the bite antibody blinatumomab in patients with relapsed/refractory b-precursor acute lymphoblastic leukaemia*. *Haematologica* 99, S. 258.
18. Topp M., Gödbuget N., Zugmaier G. et al. 2012. *Anti-CD19 bite blinatumomab induces high complete remission rate and prolongs overall survival in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): Oral presentation No. 670, December 10, 2012 at the 54th ASH Annual Meeting and Exposition*. American Society of Hematology, 2012, Atlanta, GA.
19. Topp M. S., Gödbuget N., Zugmaier G. et al. 2014d. *Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell–Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients With Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Journal of Clinical Oncology* 32 (36), S. 4134–4140.
20. Wolach O. und Stone R. M. 2015. *Blinatumomab for the Treatment of Philadelphia Chromosome-Negative, Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Clinical cancer research* 21 (19), S. 4262–4269.

#### 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:

Einschlusskriterium		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene mit Ph <sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL
E2	Intervention	Blinatumomab 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
E4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte / validen Surrogate aus Abschnitt 4.2.5.2
E5	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterium		Details
A1	Studientyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fallserien, tierexperimentelle Studien</li> <li>Interventionelle Studien oder Beobachtungsstudien ohne vorliegende Ergebnisse</li> </ul>
A2	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Publikationssprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
ALL: Akute lymphatische Leukämie; Ph <sup>-</sup> : Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert / refraktär		

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht auf RCTs eingeschränkt. Die Ergebnisse werden im Anhang 4-D4 dargestellt.

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde nicht auf RCTs eingeschränkt. Die Ergebnisse werden im Anhang 4-D4 dargestellt.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

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

Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
2007-004344-78	(Clinicaltrialsregister.eu 2008a)	E1
2007-005584-10	(Clinicaltrialsregister.eu 2008b)	E1
2008-002855-26	(Clinicaltrialsregister.eu 2008c)	E1
2008-007105-36	(Clinicaltrialsregister.eu 2009)	E1
2009-014455-68	(Clinicaltrialsregister.eu 2011a)	E1
2010-023032-17	(Clinicaltrialsregister.eu 2011c)	E1
2012-001565-33	(Clinicaltrialsregister.eu 2013b)	E1
2013-000604-41	(Clinicaltrialsregister.eu 2013d)	E1
2013-003400-39	(Clinicaltrialsregister.eu 2014a)	E1
2014-001204-21	(Clinicaltrialsregister.eu 2014b)	E1
NCT00123201	(Clinicaltrials.gov 2015a)	E1
NCT00135395	(Clinicaltrials.gov 2010)	E1
NCT00160342	(Clinicaltrials.gov 2008)	E1
2005-002887-27		
NCT00274742 MT103-104	(Clinicaltrials.gov 2015b; ICTRP 2015b)	E1
NCT00354159	(Clinicaltrials.gov 2012)	E1
NCT00460811	(Clinicaltrials.gov 2013a)	E1
NCT00520741 2007-005439-27	(Clinicaltrials.gov 2014a)	E1
NCT00560794 2006-006520-19 MT103-202	(Clinicaltrials.gov 2015c; ICTRP 2015c; PharmNet.Bund 2007)	E1
NCT00940602 2009-012418-38	(Clinicaltrialsregister.eu 2010a)	E1
NCT00996580	(Clinicaltrials.gov 2013b)	E1
NCT01006798	(Clinicaltrials.gov 2013c)	E1
NCT01117012 2009-012997-11	(Clinicaltrialsregister.eu 2010b)	E1

---

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

---

Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
NCT01207388 2010-018314-75 MT103-203	(Clinicaltrials.gov 2015d; ICTRP 2014b; PharmNet.Bund 2010a)	E1
NCT01209286 2009-015989-62 MT103-206	(Clinicaltrials.gov 2014b; ICTRP 2012, 2012, 2014a; PharmNet.Bund 2010b)	E2
NCT01335399 2010-022445-20	(Clinicaltrialsregister.eu 2011b)	E1
NCT01415505	(Clinicaltrials.gov 2013d)	E1
NCT01471782 2010-024264-18 MT103-205	(Clinicaltrials.gov 2015e) (Clinicaltrialsregister.eu 2013a; ICTRP 2014a; PharmNet.Bund 2011)	E1
NCT01741792 2011-005781-38 MT103-208	(Clinicaltrials.gov 2015f; ICTRP 2015a; PharmNet.Bund 2012)	E1
NCT01745367 2012-003507-35	(Clinicaltrialsregister.eu 2013c)	E1
NCT02000427 2013-000706-36	(Clinicaltrials.gov 2015g; Clinicaltrialsregister.eu 2013e; ICTRP 2015d; PharmNet.Bund 2015a)	E1
NCT02003222	(Clinicaltrials.gov 2015h; ICTRP 2015e)	E1
NCT02021773	(Clinicaltrials.gov 2015i)	E1
NCT02025556	(Clinicaltrials.gov 2015j)	E1
NCT02094586	(Clinicaltrials.gov 2015k)	E1
NCT02095730	(Clinicaltrials.gov 2014c)	E1
NCT02100631	(Clinicaltrials.gov 2015l)	E1
NCT02101853	(Clinicaltrials.gov 2015m; ICTRP 2015f)	E1
NCT02143414	(Clinicaltrials.gov 2015n; ICTRP 2015g)	E1
NCT02187354 2014-001700-21	(Clinicaltrials.gov 2015o; Clinicaltrialsregister.eu 2014c; ICTRP 2015h; PharmNet.Bund 2015b)	E1
NCT02212457	(Clinicaltrials.gov 2015p)	E1
NCT02333071	(Clinicaltrials.gov 2015q)	E1
NCT02342249	(Clinicaltrials.gov 2015r)	E1
NCT02372799	(Clinicaltrials.gov 2015s)	E1
NCT02393859 2014-002476-92	(Clinicaltrials.gov 2015t; Clinicaltrialsregister.eu 2015; ICTRP 2015i; PharmNet.Bund 2015a)	E1
NCT02432755	(Clinicaltrials.gov 2015v)	E1
NCT02436239	(Clinicaltrials.gov 2015w)	E1
NCT02458014	(Clinicaltrials.gov 2015x; ICTRP 2015k)	E1

Studienbezeichnung	Referenz	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
2014-004827-29	(Clinicaltrialsregister.eu 2014d)	E1
NCT02568553	(Clinicaltrials.gov 2015y)	E2
NCT02412306 20130265	(Clinicaltrials.gov 2015u; ICTRP 2015j)	E1

1. Clinicaltrials.gov 2008. *Studienregistereintrag NCT00160342: A Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Multiple Doses of Esterified Estrogens and Methyltestosterone, in Combination and Alone, in Relieving Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00160342>, abgerufen am: 17.06.2015.
2. Clinicaltrials.gov 2010. *Studienregistereintrag NCT00135395: A Phase IIIb, Open -Label, Randomized Multi-center Study Comparing the Antiviral Efficacy, Safety, and Effect on Serum Lipids of Atazanavir/Ritonavir Versus Lopinavir/Ritonavir, in Combination With Two Nucleoside or Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in HIV-1 Infected Subjects Experiencing Their First Virologic Failure While Receiving a NNRTI-containing HAART Regimen.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00135395>, abgerufen am: 17.06.2015.
3. Clinicaltrials.gov 2012. *Studienregistereintrag NCT00354159: Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients With Chronic HF (REDUCEhf).* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00354159>, abgerufen am: 17.06.2015.
4. Clinicaltrials.gov 2013a. *Studienregistereintrag NCT00460811: A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-range-finding, Parallel-design, Phase 2 Trial of Oral Linaclotide Acetate Administered to Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00460811>, abgerufen am: 17.06.2015.
5. Clinicaltrials.gov 2013b. *Studienregistereintrag NCT00996580: A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Oral Contraceptive Regimen (DR-103) for the Prevention of Pregnancy in Women.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00996580>, abgerufen am: 17.06.2015.
6. Clinicaltrials.gov 2013c. *Studienregistereintrag NCT01006798: Phase 1 Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a Replication-Competent Adenovirus Serotype 4-vectored H5N1 Influenza Candidate Vaccine - Ad4-H5-Vtn.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006798>, abgerufen am: 17.06.2013.
7. Clinicaltrials.gov 2013d. *Studienregistereintrag NCT01415505: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Free Tablet Combination, Long-Term Study to Evaluate the Safety of Nebivolol in Combination With Valsartan in Patients With Stage 1 or Stage 2 Essential Hypertension.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01415505>, abgerufen am: 17.06.2015.

8. Clinicaltrials.gov 2014a. *Studienregistereintrag NCT00520741: A Historical-controlled, Multicenter, Double-blind, Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide 400 mg/Day Monotherapy in Subjects With Partial-onset Seizures(ALEX-MT)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00520741>, abgerufen am: 17.06.2015.
9. Clinicaltrials.gov 2014b. *Studienregistereintrag NCT01209286: 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)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01209286>, abgerufen am: 17.06.2015.
10. Clinicaltrials.gov 2014c. *Studienregistereintrag NCT02095730: Study of Safety and Efficacy of Photochemically Induced Collagen Cross-Linking at an Irradiance of 18 mW/cm<sup>2</sup> as Constant or Pulsed Treatment in Eyes With Unstable Corneas Due to Keratoconus, Ectasia, or Post-Incisional Refractive Surgery*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02095730>, abgerufen am: 17.06.2015.
11. Clinicaltrials.gov 2015a. *Studienregistereintrag NCT00123201: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Efficacy, Safety and Tolerability Study of Dronabinol MDI in the Acute Treatment of Migraine HeadacheMigraine Headache*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00123201>, abgerufen am: 17.06.2015.
12. Clinicaltrials.gov 2015b. *Studienregistereintrag NCT00274742: An Open-label, Multi-center Phase I Study to Investigate the Tolerability and Safety of a Continuous Infusion of the Bispecific T-cell Engager MT103 in Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00274742>, abgerufen am: 17.06.2015.
13. Clinicaltrials.gov 2015c. *Studienregistereintrag NCT00560794: Open-label, Multicenter Phase II Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the Bispecific T-cell Engager (BiTE®) MT103 in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00560794>, abgerufen am: 17.06.2015.
14. Clinicaltrials.gov 2015d. *Studienregistereintrag NCT01207388: A Confirmatory Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BLAST)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01207388>, abgerufen am: 17.06.2015.
15. Clinicaltrials.gov 2015e. *Studienregistereintrag NCT01471782: A Single-Arm Multicenter Phase II Study Preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471782>, abgerufen am: 17.06.2015.

16. Clinicaltrials.gov 2015f. *Studienregistereintrag NCT01741792: 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)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01741792>, abgerufen am: 17.06.2015.
17. Clinicaltrials.gov 2015g. *Studienregistereintrag NCT02000427: A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab in Adult Subjects With Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000427>, abgerufen am: 17.06.2015.
18. Clinicaltrials.gov 2015h. *Studienregistereintrag NCT02003222: A Phase III Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003222>, abgerufen am: 17.06.2015.
19. Clinicaltrials.gov 2015i. *Studienregistereintrag NCT02021773: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02021773>, abgerufen am: 17.06.2015.
20. Clinicaltrials.gov 2015j. *Studienregistereintrag NCT02025556: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Study Comparing the Efficacy and Safety of Two Doses of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of High Frequency Episodic Migraine*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02025556>, abgerufen am: 17.06.2015.
21. Clinicaltrials.gov 2015k. *Studienregistereintrag NCT02094586: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Three-Lot Consistency Study in Healthy Adult Volunteers to Assess Immunogenicity, and Clinical Acceptability of a Single-dose of the Live Oral Cholera Vaccine Candidate PXVX0200, Vibrio Cholerae O1 Serotype Inaba Vaccine Strain CVD 103-HgR*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02094586>, abgerufen am: 17.06.2015.
22. Clinicaltrials.gov 2015l. *Studienregistereintrag NCT02100631: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Older Adults to Assess Immunogenicity and Clinical Acceptability of a Single-dose of the Live Oral Cholera Vaccine Candidate PXVX0200 Vibrio Cholerae O1 Serotype Inaba Vaccine Strain CVD 103-HgR*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02100631>, abgerufen am: 17.06.2015.
23. Clinicaltrials.gov 2015m. *Studienregistereintrag NCT02101853: Risk-Stratified Randomized Phase III Testing of Blinatumomab (NSC#765986) in First Relapse of Childhood B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02101853>, abgerufen am: 17.06.2015.
24. Clinicaltrials.gov 2015n. *Studienregistereintrag NCT02143414: A Phase II Study of Blinatumomab (NSC-765986) and POMP (Prednisone, Vincristine, Methotrexate, 6-*

*Mercaptopurine) for Patients ≥ 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Negative (Ph-) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and of Dasatinib (NSC-732517), Prednisone and Blinatumomab for Patients ≥ 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Positive (Ph+) ALL. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143414>, abgerufen am: 17.06.2015.*

25. Clinicaltrials.gov 2015o. *Studienregistereintrag NCT02187354: 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). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187354>, abgerufen am: 17.06.2015.*
26. Clinicaltrials.gov 2015p. *Studienregistereintrag NCT02212457: A Phase 2b, Randomized, Controlled, Observer-Blind, Multi-Center Study Assessing the Immunogenicity and Safety of Novartis Meningococcal ABCWY Vaccine Administered at Different Schedules Compared to Novartis Meningococcal Group B Vaccine, in Healthy Adolescents. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02212457>, abgerufen am: 17.06.2015.*
27. Clinicaltrials.gov 2015q. *Studienregistereintrag NCT02333071: Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneously Bremelanotide in Premenopausal Women With Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333071>, abgerufen am: 17.06.2015.*
28. Clinicaltrials.gov 2015r. *Studienregistereintrag NCT02342249: A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of 2 Dose Levels of VX 787 Administered as Monotherapy and One Dose Level of VX-787 Administered in Combination With Oseltamivir for the Treatment of Acute Uncomplicated Seasonal Influenza A in Adult Subjects. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02342249>, abgerufen am: 17.06.2015.*
29. Clinicaltrials.gov 2015s. *Studienregistereintrag NCT02372799: A Multicenter, Double-blind, Placebo- and Active-Controlled Parallel-Group Evaluation of the Safety and Efficacy of Vilazodone in Pediatric Patients With Major Depressive Disorder. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02372799>, abgerufen am: 17.06.2015.*
30. Clinicaltrials.gov 2015t. *Studienregistereintrag NCT02393859: Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393859>, abgerufen am: 17.06.2015.*
31. Clinicaltrials.gov 2015u. *Studienregistereintrag NCT02412306: A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02412306>, abgerufen am: 17.06.2015.*

32. Clinicaltrials.gov 2015v. *Studienregistereintrag NCT02432755: Effects of Home-based Mirror Therapy Combined With Task-oriented Training for Patients With Stroke: a Randomized Controlled Trial*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432755>, abgerufen am: 17.06.2015.
33. Clinicaltrials.gov 2015w. *Studienregistereintrag NCT02436239: An Open-label Long-term Safety Study of Vilazodone in Pediatric Patients With Major Depressive Disorder*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02436239>, abgerufen am: 17.06.2015.
34. Clinicaltrials.gov 2015x. *Studienregistereintrag NCT02458014: Phase II Study of Blinatumomab in Patients With B-cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02458014>, abgerufen am: 17.06.2015.
35. Clinicaltrials.gov 2015y. *Studienregistereintrag NCT02568553: A Phase I Trial of the Combination of Lenalidomide and Blinatumomab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)*. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02568553?term=%28+Blinatumomab+OR+Blincyto+OR+MT103+OR+MT-103+OR+MT+103+OR+AMG103+OR+AMG-103+OR+AMG+103+%29&rank=10&show\\_xprt=Y](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02568553?term=%28+Blinatumomab+OR+Blincyto+OR+MT103+OR+MT-103+OR+MT+103+OR+AMG103+OR+AMG-103+OR+AMG+103+%29&rank=10&show_xprt=Y), abgerufen am: 13.10.2015.
36. Clinicaltrialsregister.eu 2008a. *Studienregistereintrag 2007-004344-78: Cilengitide in subjects with newly diagnosed glioblastoma multiforme and methylated MGMT gene promotor - a multicenter, open-label, controlled Phase III study, testing colengitide in combination with standard treatment versus standard treatment alone*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-004344-78>, abgerufen am: 22.06.2015.
37. Clinicaltrialsregister.eu 2008b. *Studienregistereintrag 2007-005584-10: A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Single Agent Azacitidine (Vidaza®) vs. Single Agent MGCD0103 vs. Azacitidine in Combination With MGCD0103 for the Treatment of Elderly Subjects With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Intermediate-2 or High-Risk Myelodysplastic Syndrome*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005584-10>, abgerufen am: 22.06.2015.
38. Clinicaltrialsregister.eu 2008c. *Studienregistereintrag 2008-002855-26: A multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, induction-design study to assess the clinical effect of droxidopa in subjects with primary autonomic failure, dopamine beta-hydroxylase deficiency or non-diabetic neuropathy and symptomatic neurogenic orthostatic hypotension*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-004344-78>, abgerufen am: 22.06.2015.
39. Clinicaltrialsregister.eu 2009. *Studienregistereintrag 2008-007105-36: 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 Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension*. Verfügbar unter:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007105-36>, abgerufen am: 22.06.2015.

40. Clinicaltrialsregister.eu 2010a. *Studienregistereintrag 2009-012418-38: A multi-center, randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial of deferasirox in patients with myelodysplastic syndromes (low/int-1 risk) and transfusional iron overload.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012418-38>, abgerufen am: 22.06.2015.
41. Clinicaltrialsregister.eu 2010b. *Studienregistereintrag 2009-012997-11: An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012997-11>, abgerufen am: 22.06.2015.
42. Clinicaltrialsregister.eu 2011a. *Studienregistereintrag 2009-014455-68: 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  $\geq$  66 years and very poor risk AML  $\geq$  18 years.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-014455-68>, abgerufen am: 22.06.2015.
43. Clinicaltrialsregister.eu 2011b. *Studienregistereintrag 2010-022445-20: A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022445-20>, abgerufen am: 22.06.2015.
44. Clinicaltrialsregister.eu 2011c. *Studienregistereintrag 2010-023032-17: An open-label, multi-center, expanded access study of everolimus in patients with advanced neuroendocrine tumors.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023032-17>, abgerufen am: 22.06.2015.
45. Clinicaltrialsregister.eu 2013a. *Studienregistereintrag 2010-024264-18: A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-024264-18>, abgerufen am: 22.06.2015.
46. Clinicaltrialsregister.eu 2013b. *Studienregistereintrag 2012-001565-33: 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 of pulmonary Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-001565-33>, abgerufen am: 22.06.2013.
47. Clinicaltrialsregister.eu 2013c. *Studienregistereintrag 2012-003507-35: 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 the Treatment of Subjects With Locally Recurrent and/or Metastatic Triple Negative Breast Cancer.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003507-35>, abgerufen am: 22.06.2015.

48. Clinicaltrialsregister.eu 2013d. *Studienregistereintrag 2013-000604-41: 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, homozygous or heterozygous for the F508del-CFTR.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-002855-26>, abgerufen am: 22.06.2015.
49. Clinicaltrialsregister.eu 2013e. *Studienregistereintrag 2013-000706-36: A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study) A.3.1 Title of the trial for lay people, in easily understood, i.e. non-technical, language: 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.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000706-36>, abgerufen am: 22.06.2015.
50. Clinicaltrialsregister.eu 2014a. *Studienregistereintrag 2013-003400-39: A Phase I/II Open Label Study in MPS IIIB Subjects to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SBC-103 Administered Intravenously.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003400-39>, abgerufen am: 22.06.2015.
51. Clinicaltrialsregister.eu 2014b. *Studienregistereintrag 2014-001204-21: An 8 week open-label interventional multicenter study to evaluate the lung clearance index as endpoint for clinical trials in cystic fibrosis patients  $\geq$  6 years of age, chronically infected with Pseudomonas aeruginosa.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001204-21>, abgerufen am: 22.06.2015.
52. Clinicaltrialsregister.eu 2014c. *Studienregistereintrag 2014-001700-21\_NCT02187354: 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).* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001700-21>, abgerufen am: 22.06.2015.
53. Clinicaltrialsregister.eu 2014d. *Studienregistereintrag 2014-004827-29: 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, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation.* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004827-29/IT>, abgerufen am: 12.10.2015.

54. Clinicaltrialsregister.eu 2015. *Studienregistereintrag 2014-002476-92: A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Adaptive Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002476-92>, abgerufen am: 22.06.2015.
55. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012. *Studienregistereintrag NCT01209286\_MT103-206: 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) - MT103-206*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015989-62-DE>, abgerufen am: 18.06.2015.
56. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014a. *Studienregistereintrag MT103-205: A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024264-18-DE>, abgerufen am: 18.06.2015.
57. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014b. *Studienregistereintrag NCT01207388\_MT103-203: A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia - BLAST MT103-203*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018314-75-DE>, abgerufen am: 18.06.2015.
58. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015a. *Studienregistereintrag MT103-208 (Sponsor's protocol No.): 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)*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005781-38-DE>, abgerufen am: 18.06.2015.
59. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015b. *Studienregistereintrag NCT00274742 (US NCT No.): An Open-label, Multi-center Phase I Study to Investigate the Tolerability and Safety of a Continuous Infusion of the Bispecific T-cell Engager MT103 in Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00274742>, abgerufen am: 18.06.2015.

60. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015c. *Studienregistereintrag NCT00560794\_MT103-202: 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) - MT103-202.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006520-19-DE>, abgerufen am: 18.06.2015.
61. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015d. *Studienregistereintrag NCT02000427 (US NCT No.): A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study) - Alcantara Study.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000706-36-GB>, abgerufen am: 18.06.2015.
62. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015e. *Studienregistereintrag NCT02003222 (US NCT No.): A Phase III Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003222>, abgerufen am: 18.06.2015.
63. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015f. *Studienregistereintrag NCT02101853 (US NCT No.): Risk-Stratified Randomized Phase III Testing of Blinatumomab (NSC#765986) in First Relapse of Childhood B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101853>, abgerufen am: 18.06.2015.
64. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015g. *Studienregistereintrag NCT02143414 (US NCT No.): A Phase II Study of Blinatumomab (NSC-765986) and POMP (Prednisone, Vincristine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine) for Patients = 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Negative (Ph-) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and of Dasatinib (NSC-732517), Prednisone and Blinatumomab for Patients = 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Positive (Ph+) ALL.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143414>, abgerufen am: 18.06.2015.
65. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015h. *Studienregistereintrag NCT02187354 (US NCT No.): 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).* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187354>, abgerufen am: 18.06.2015.

66. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015i. *Studienregistereintrag NCT02393859 (US NCT No.): Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393859>, abgerufen am: 18.06.2015.
67. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015j. *Studienregistereintrag NCT02412306 (US NCT No.): A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study)*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412306>, abgerufen am: 18.06.2015.
68. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015k. *Studienregistereintrag NCT02458014 (US NCT No.): Phase II Study of Blinatumomab in Patients With B-cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02458014>, abgerufen am: 18.06.2015.
69. PharmNet.Bund 2007. *Studienregistereintrag MT103-202 (Sponsor's protocol No.): 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)*. Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANC HOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANC HOR__), abgerufen am: 21.06.2015.
70. PharmNet.Bund 2010a. *Studienregistereintrag MT103-203 (Sponsor's protocol No.): A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE<sup>®</sup> antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANC HOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANC HOR__), abgerufen am: 21.06.2015.
71. PharmNet.Bund 2010b. *Studienregistereintrag MT103-206 (Sponsor's protocol No.): 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)*. Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANC HOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANC HOR__), abgerufen am: 21.06.2015.
72. PharmNet.Bund 2011. *Studienregistereintrag MT103-205 (Sponsor's protocol No.): A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. Verfügbar unter:

[https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANCHOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__), abgerufen am: 21.06.2015.

73. PharmNet.Bund 2012. *Studienregistereintrag MT103-208 (Sponsor's Protocol No.): 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)*. Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANCHOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__), abgerufen am: 21.06.2015.

74. PharmNet.Bund 2015a. *Studienregistereintrag 2014-002476-92 (EudraCT No.): A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Adaptive Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANCHOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__), abgerufen am: 21.06.2015.

75. PharmNet.Bund 2015b. *Studienregistereintrag NCT02187354 (US NCT No.): 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)*. Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_\\_DEFANCHOR\\_\\_](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__), abgerufen am: 21.06.2015.

**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 4-70 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 4-70 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

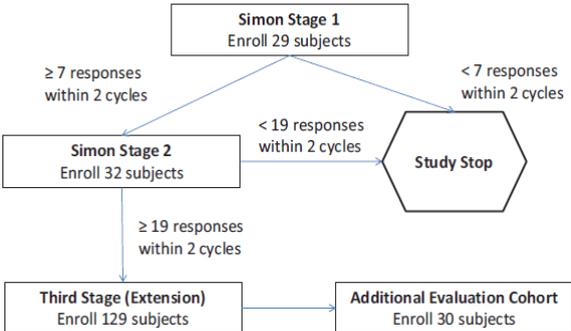
Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT103-211

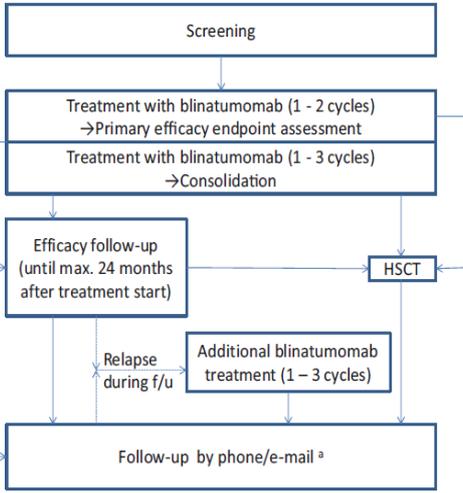
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Bi-specific T cell Engager (BiTE<sup>®</sup>) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).</p> <p>MT103-211 ist eine einarmige, multizentrische, offene Phase II Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des BiTE-Antikörperkonstrukts Blinatumomab bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph<sup>-</sup>) rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).</p> <p>Der Studiensponsor ist Amgen Research (Munich) GmbH.</p>
2	Einleitung Hintergrund	<p>Die r/r B-Vorläufer ALL bei Erwachsenen ist eine aggressive und maligne Erkrankung. Die Dauer der ersten CR und das Alter des Patienten zählen zu den Hauptprognosefaktoren hinsichtlich des Langzeitüberlebens.</p> <p>Blinatumomab (frühere Bezeichnung MT103) ist ein bispezifisches T-Zell-verstärkendes (BiTE<sup>®</sup>)-Antikörperkonstrukt, das spezifisch an Cluster of Differentiation (CD) 19 bindet, welches auf der Oberfläche von Zellen experimentiert wird, die der B-Linie entstammen, und an CD3, welches auf der Oberfläche von T-Zellen experimentiert wird. Das Antikörperkonstrukt verbindet die malignen B-Zellen mit den T-Zellen, die auf diese Weise aktiviert werden. Dadurch kommt es zu einer zytotoxischen Antwort mit Zerstörung der CD19-positiven B-Zellen.</p> <p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL.</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Teilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	<p>Die Studie wurde in 37 Zentren in Deutschland, Italien, Spanien, Frankreich, Großbritannien und den USA durchgeführt.</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer ALL, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- erste Salvage-Therapie bei refraktärer Erkrankung oder Rezidiv nach erster Remission von weniger als 12 Monaten Dauer</li> <li>- r/r nach erster Salvage-Therapie</li> <li>- r/r innerhalb von 12 Monaten nach alloHSZT</li> </ul> </li> <li>• ≥ 10 % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Im Fall von klinischen Anzeichen für eine zusätzliche extramedulläre Erkrankung: Messbare Erkrankung (mindestens eine Läsion ≥ 1,5 cm)</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Status <math>\leq 2</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Patient war in der Lage, die Einverständniserklärung zu verstehen und bereit, diese zu unterzeichnen</li> <li>• Schriftliche und datierte Einverständniserklärung des Patienten lag vor</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph<sup>+</sup>) ALL</li> <li>• Patienten mit Burkitt-Leukämie nach WHO-Klassifikation</li> <li>• Zurückliegende oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), wie Epilepsie, Krampfanfälle, Lähmungen, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Kleinhirnerkrankungen, Parkinson-Krankheit, Demenz, organisches Psychosyndrom, Psychosen</li> <li>• Aktive ALL im ZNS oder in den Hoden</li> <li>• Bestehende Autoimmunerkrankung oder zurückliegende Autoimmunerkrankung mit potenzieller ZNS-Beteiligung</li> <li>• Autologe HSZT innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• AlloHSZT innerhalb von drei Monaten vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• Jede aktive akute Graft-versus-Host-Disease (GvHD) oder aktive chronische GvHD Grad 2-4</li> <li>• Jede systemische Therapie gegen GvHD innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• Chemotherapie innerhalb von zwei Wochen vor Start der Behandlung mit Blinatumomab (intrathekale Chemotherapie und Dexamethason sind bis zum Beginn der Behandlung mit Blinatumomab erlaubt)</li> <li>• Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• Immuntherapie (z.B. Rituximab) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• Behandlung mit anti-leukämischen Prüfpräparaten innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• Behandlung mit anderen Prüfpräparaten nach Unterschrift der Einverständniserklärung</li> <li>• Eignung zur alloHSZT zum Zeitpunkt des Einschlusses (definiert durch Krankheitsstatus, Allgemeinzustand und Spender-Verfügbarkeit)</li> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline oder jede andere Komponente des Prüfpräparats</li> <li>• Anormale Laborwerte entsprechend der folgenden Definitionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspartataminotransferase (AST) bzw. Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und / oder Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Serum-Glutamat-Pyruvat-</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Transaminase (SGPT) und / oder Alkalische Phosphatase (AP) <math>\geq</math> dem 5-Fachen der oberen Grenze des Normalwertes (upper limit of the normal range, ULN)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtbilirubin <math>\geq</math> dem 1,5-Fachen des ULN (sofern nicht im Zusammenhang mit Gilbert- oder Meulengracht-Erkrankung)</li> <li>- Kreatinin <math>\geq</math> dem 1,5-Fachen des ULN oder berechnete Kreatinin-Clearance (creatinine clearance) <math>&lt;</math> 50 ml/min</li> <li>- Hämoglobin <math>\leq</math> 9 g/dl (Transfusion ist erlaubt)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zurückliegende maligne Erkrankung außer ALL innerhalb von fünf Jahren vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab mit Ausnahme von Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder „in situ“-Karzinom der Zervix</li> <li>• Aktive, unkontrollierte Infektion, jede andere Begleiterkrankung oder Krankheit, die nach Ansicht des Prüfarztes eine erfolgreiche Studiendurchführung verhindern könnte</li> <li>• Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus oder chronische Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis C-Virus (Anti-HCV positiv)</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit waren, während der Teilnahme an der Studie und mindestens drei Monate danach eine effektive Verhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten, die nicht bereit waren, sicherzustellen, während der Teilnahme an der Studie und mindestens drei Monate danach kein Kind zu zeugen</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Blinatumomab</li> </ul> <p>Die Studie wurde zwischen Dezember 2011 und Oktober 2013 durchgeführt.</p> <p>Alle Patienten wurden durch den Prüfarzt rekrutiert und erhielten Blinatumomab (einarmlige, offene Studie).</p>
4	Intervention	<p>Blinatumomab als kontinuierliche intravenöse (i.v.) Infusion.</p> <p>Den Patienten wurde an Tag eins bis 29 die Infusion mit Blinatumomab verabreicht.</p> <p>Jeder Patient wurde beim Screening, an Tag eins, Tag zwei, drei, acht (<math>\pm</math> ein Tag), neun (Tag acht + ein Tag), zehn (Tag acht + zwei Tage), 15 (<math>\pm</math> ein Tag), 22 (<math>\pm</math> ein Tag) und 29 (<math>\pm</math> ein Tag) untersucht. Nach einer zweiwöchigen behandlungsfreien Zeitspanne (Tag 30-42), die um bis zu sieben Tage verlängert werden konnte, wurde den Patienten in weiteren 28-tägigen Behandlungszyklen eine Dauerinfusion mit Blinatumomab verabreicht. Die Patienten wurden an Tag eins, Tag zwei, drei, acht (<math>\pm</math> ein Tag), 15 (<math>\pm</math> ein Tag), 22 (<math>\pm</math> ein Tag) und 29 (<math>\pm</math> ein Tag) untersucht.</p> <p>Patienten erhielten einen bis fünf Behandlungszyklen mit Blinatumomab mit einer Zieldosis von 28 <math>\mu</math>g/Tag. Die Anfangsdosis im ersten Zyklus betrug 9 <math>\mu</math>g/Tag an den ersten sieben Behandlungstagen. Die Dosis wurde ab Woche zwei auf 28 <math>\mu</math>g/Tag</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erhöht. Die Zieldosis von 28 µg/Tag wurde in der zweiten und den nachfolgenden Zyklen (ab dem ersten Tag des Zyklus) verabreicht. Die tägliche Dosis kann bis zu 10 % niedriger oder höher sein.</p> <p>Ein Zyklus bestand aus einer vierwöchigen kontinuierlichen intravenösen Infusion mit konstanter Flussrate und einer nachfolgenden zweiwöchigen behandlungsfreien Zeitspanne. Die behandlungsfreie Zeitspanne konnte - falls erforderlich - um bis zu sieben Tage verlängert werden. Patienten mit CR oder CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen konnten bis zu drei zusätzliche Zyklen als Konsolidierungstherapie erhalten.</p> <p>Patienten mit hämatologischem Rezidiv während der Nachbeobachtung konnten nach Einschätzung des Prüfarztes bis zu drei zusätzliche Zyklen mit Blinatumomab erhalten. Die erneute Behandlung begann ebenfalls mit einer Dosis von 9 µg/Tag in der ersten Behandlungswoche und danach 28 µg/Tag.</p> <p>Wenn klinische UE als medizinisch relevant angesehen wurden, konnte die Behandlung unterbrochen oder abgebrochen werden. Die Dosis konnte im Ermessen des Prüfarztes auf 9 µg/Tag reduziert werden.</p> <p>Eine Unterbrechung der Infusion von über zwei Wochen aufgrund eines behandlungsbedingten UE führte zum dauerhaften Behandlungsabbruch.</p>
5	Ziele	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab bei Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit von Blinatumomab bei Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL</li> </ul> <p>Bewertung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Blinatumomab</p>
6	Zielkriterien	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)</li> <li>• Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden</li> <li>• Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</li> <li>• Rate der CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</li> <li>• Rate partieller Remissionen innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</li> <li>• Rezidivfreies Überleben (RFS)</li> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Gesamtinzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse (SUE)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT</li> <li>• Pharmakokinetische Parameter: Serumkonzentration im Steady State</li> <li>• Zytokinkonzentrationen</li> <li>• Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</li> <li>• Beste Ansprechrate der Behandlung (CR, CRh, blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark und partielle Remissionsrate) während des gesamten Studienzeitraums</li> </ul> <p><b>Explorative und weitere Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS) – Analyse zum Zeitpunkt Tag 36 und Tag 77</li> <li>• MRD-Ansprechrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>• Komplette MRD-Ansprechrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>• Dauer bis zur CR / CRh und CR</li> <li>• Quantifizierung und Charakterisierung der Lymphozytenuntergruppen im peripheren Blut</li> <li>• Sicherheitsrelevante Endpunkte</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	<p>Die Fallzahlbestimmung für den primären Wirksamkeitsendpunkt Rate CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab basierte auf dem Simon-2-Stufen Minimax-Design. Die dabei angenommenen Parameter waren: <math>p_0=20\%</math>, <math>p_1=36\%</math>, Fehler 1. Art 2,5 % und eine Power von 80 %. Dafür wurden 61 behandelte Patienten (29 in Stufe eins und 32 in Stufe zwei) benötigt.</p> <p>Die Studie wurde in Stufe eins (Simon-Stufe-1) angehalten, wenn weniger als sieben von 29 Patienten mit CR oder CRh beobachtet wurden.</p> <p>Die Nullhypothese <math>H_0: \pi \leq 30\%</math> (vs. <math>H_1: \pi &gt; 30\%</math>) wurde abgelehnt, wenn weniger als 19 von 61 Patienten (etwa 31 %) mit CR oder CRh innerhalb von zwei Zyklen mit Blinatumomab am Ende der Stufe zwei (Simon-Stufe-2) beobachtet wurden. Wenn mindestens 19 von 61 Patienten mit CR oder CRh beobachtet wurden, fand Stufe drei (Simon-Stufe-3) der Rekrutierung statt, und zwar sobald der 61. Patient mit der Behandlung begonnen hatte und die 19. CR oder CRh dokumentiert wurde.</p> <p><b>Figure 8-2. Proposed Simon 2-Stage Design with Extension and Additional Evaluation Cohort</b></p>  <pre> graph TD     S1[Simon Stage 1 Enroll 29 subjects] -- "≥ 7 responses within 2 cycles" --&gt; S2[Simon Stage 2 Enroll 32 subjects]     S1 -- "&lt; 7 responses within 2 cycles" --&gt; SS{{Study Stop}}     S2 -- "&lt; 19 responses within 2 cycles" --&gt; SS     S2 -- "≥ 19 responses within 2 cycles" --&gt; T3[Third Stage (Extension) Enroll 129 subjects]     T3 --&gt; AE[Additional Evaluation Cohort Enroll 30 subjects]   </pre>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Insgesamt betrug die minimale Fallzahl in den ersten drei Stufen 140 und die maximale Fallzahl 190 Patienten.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Es fand keine Zuordnung statt (einarmlige, offene, Studie). Alle Patienten erhielten Blinatumomab.</p> <p>Studienschema:</p>  <p><small>f/u: follow-up; HSCT: hematopoietic stem cell transplant  <sup>a</sup> Once efficacy follow-up was completed, information on survival was collected at least every 6 months until death or at least 3 years after treatment start, whichever occurred earlier.</small></p>
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (einarmlige, offene Studie).
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient. Jeder Patient wurde einzeln untersucht und bewertet.
11	Statistische Methoden	<p>Ein Fehler 1. Art von 2,5 % (einseitige Hypothese) und ein Fehler 2. Art von 20 % (Power von 80 %) wurden als adäquat für diese Phase II Studie angesehen. Aufgrund der einarmigen Eigenschaft der Studie war keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für multiples Testen notwendig. Die p-Werte der sekundären Endpunkte wurden deskriptiv interpretiert.</p> <p>Die primäre Analyse basierte auf dem PAS: Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab in den ersten zwei Behandlungszyklen erhalten haben. Für die primäre Analyse entsprach das FAS dem PAS. Für alle Wirksamkeitsanalysen basierend auf dem Efficacy Set und dem Per-Protocol-Set (PPS) wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Sicherheitsanalysen basierten auf dem FAS (bis zum Datenschnitt). Schwere und fatale UE wurden auch nach dem Datenschnitt (Oktober 2013) berichtet.</p> <p>Alle dokumentierten Parameter wurden evaluiert. Daten wurden anhand adäquater deskriptiver Statistik zusammengefasst oder differenziert (z.B. nach Alter, Blasten bei Baseline) ausgewertet. Zweiseitige 95 %-KI wurden für Ansprechraten berechnet. Kaplan-Meier-Methoden wurden für die Time-to-Event Analysen durchgeführt. Patienten im PAS mit fehlenden Ansprechwerten (z.B. durch Drop-out) innerhalb der ersten zwei Zyklen mit Blinatumomab wurden als non-Responder (Patienten ohne</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprechen) in die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts eingeschlossen.</p> <p>Für die primäre Analyse am Ende der Stufe drei wurde die folgende Hypothese anhand des „Exakten Binomialtests“ zum Signifikanzniveau <math>\alpha=2,5\%</math> (einseitig) getestet:  <math>H_0: \pi \leq 30\%</math> vs. <math>H_1: \pi &gt; 30\%</math>.</p> <p>Für die folgenden Wirksamkeitsendpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</li> <li>○ Rate der CR während des gesamten Studienzeitraums</li> </ul> </li> <li>• Medianes RFS (Patienten mit CR / CRh)</li> <li>• Medianes OS</li> <li>• Mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Patienten mit CR / CRh)</li> <li>• MRD-Ansprechrates und komplettes MRD-Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</li> <li>○ Bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab</li> <li>○ Innerhalb von zwei Zyklen bei Patienten mit CR / CRh (CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen)</li> </ul> </li> </ul> <p>A priori definierte Subgruppenmerkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geografische Region (Europa, US)</li> <li>• Blasten zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) (&lt; 50 % Blasten, <math>\geq 50\%</math> Blasten)</li> <li>• Altersgruppe (18 bis &lt; 35 Jahre, 35 bis &lt; 55 Jahre, 55 bis &lt; 65 Jahre, <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Vorangegangene HSZT (ja, nein)</li> <li>• Vorangegangene Salvage-Therapien (0, 1, 2, &gt; 2)</li> <li>• Vorangegangene Rezidive (0, 1, 2, &gt; 2)</li> <li>• Thrombozytenzahl (<math>10^9/l</math>) zu Studienbeginn (&lt; 50, 50 bis &lt; 100, <math>\geq 100</math>)</li> <li>• Konsequenzen der UE (Therapieabbruch, Therapieunterbrechung, weder Therapieabbruch noch Therapieunterbrechung)</li> <li>• Klinische Prüfmedikation (nur CTM4, nur CTM5, CTM4 und CTM5)</li> <li>• Krankheitsstadium (erste Salvage-Therapie mit Remission <math>\leq 12</math> Monate, <math>\geq 2</math> Salvage-Therapien, keine Kriterien erfüllt, primär refraktär, Rezidive &lt; 12 Monate nach alloHSZT)</li> <li>• Rekrutierungsstadium (Ausweitung, Simon-Stufe-1, Simon-Stufe-2)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Für die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden alle Patienten mit nicht auswertbarer oder fehlender Response-Auswertung als non-Responder kodiert. Die statistischen Auswertungen wurden in SAS <sup>®</sup> (Version 9.1.3 oder aktueller) durchgeführt.
	<b>Resultate</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Gescreente Patienten: 267 Screening-Fehler: 78  Anzahl der Patienten im Analyse-Set: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS: 189</li> <li>• FAS: 189</li> <li>• Efficacy Set: 172</li> <li>• PPS: 167</li> </ul> Flow-Chart: Abbildung 4-31.
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie wurde zwischen dem 06. Dezember 2011 (erste Screening-Visite) und dem 10. Oktober 2013 (Auswertung der ersten zwei Behandlungszyklen bei 189 Patienten) durchgeführt.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Es wurden 189 Patienten (PAS / FAS) in die Studie eingeschlossen (Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben verfügbar (einarmige Studie).
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	189 Patienten wurden in die primäre Wirksamkeitsanalyse (PAS / FAS) eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.
18	Zusätzliche Analysen	Eine zusätzliche Kohorte mit etwa 30 Patienten wurde untersucht, um die ZNS-Symptome und die möglichen prädiktiven Faktoren besser zu verstehen. Zusätzliche Magnetresonanztomographie- und neurologische Untersuchungen wurden durchgeführt.
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3.6.
	<b>Diskussion</b>	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3.  Diese Studie zeigte ein akzeptables Sicherheitsprofil von Blinatumomab und eine hohe Remissionsrate bei erwachsenen Patienten mit stark vorbehandelter und / oder aggressiver Ph <sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL.

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>Charakteristikum</b>	<b>Studieninformation</b>
<b>21</b>	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Phase II Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
<b>22</b>	Bewertung der Evidenz	Keine Informationen zur Bewertung der Evidenz gegeben (einarmige Studie).
CTM: Klinische Prüfmedikation a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT<sup>18</sup> dar.

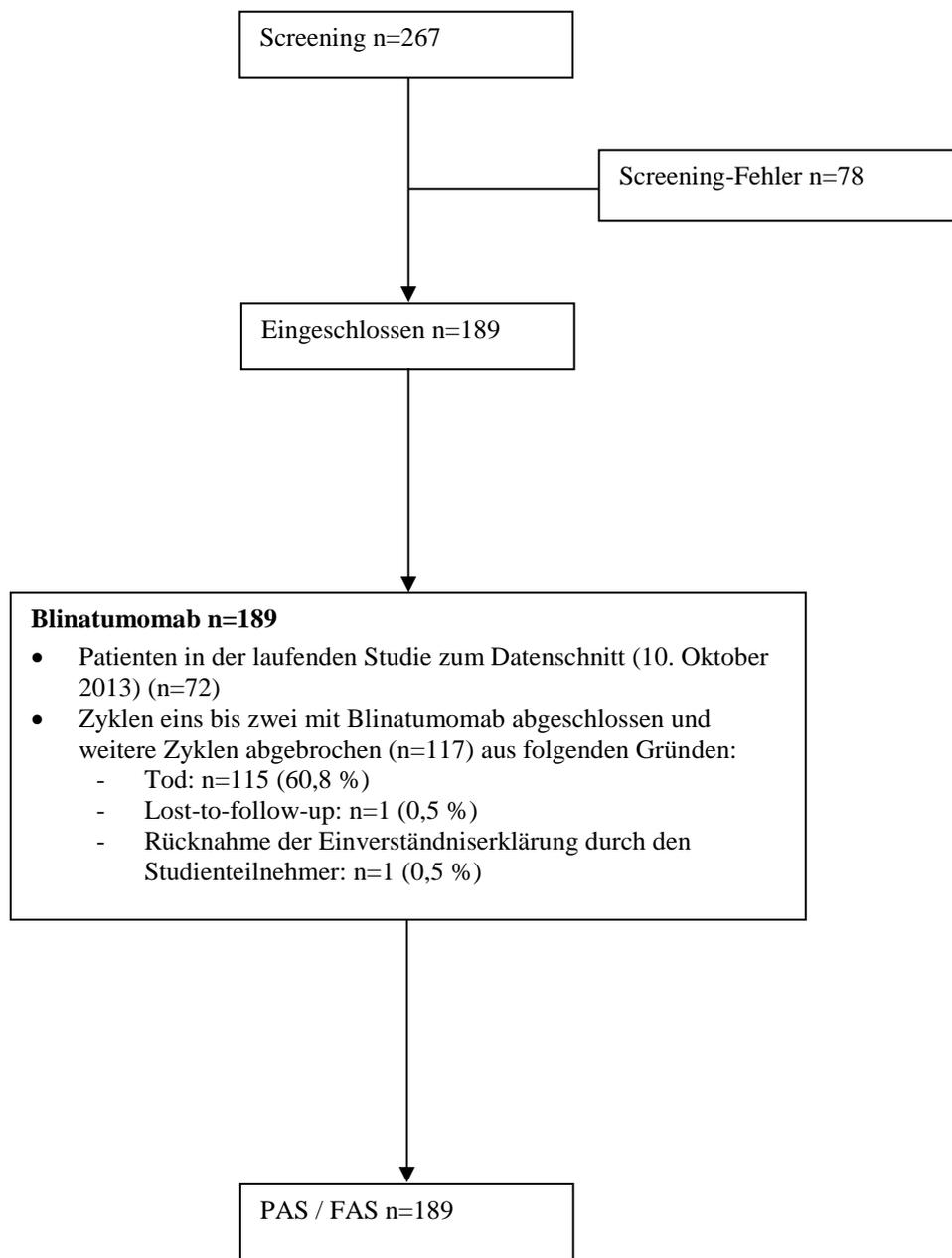


Abbildung 4-31: Flow Chart für die Studie MT103-211

<sup>18</sup> Das Flow Chart wurde nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004) dargestellt.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120310

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>An Analysis of Historical Data on Hematological Remission Rates and Survival among Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).</p> <p>20120310 ist eine retrospektive Kohortenstudie zur Bewertung der Standardsalvage-Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph<sup>-</sup>) rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) in Bezug auf komplette Remission (CR), Gesamtüberleben (OS) und Rate der alloHSZT.</p>
2	Einleitung Hintergrund	<p>Aktuelle Behandlungsstrategien bei Patienten mit r/r ALL sehen eine Salvage-Chemotherapie vor mit dem Ziel, eine alloHSZT zu ermöglichen, wenn Patienten eine CR erreichen. Derzeit gibt es keine Standard-Salvage-Therapie für r/r ALL Patienten. Therapieentscheidungen berücksichtigen neben den persönlichen Umständen des Patienten auch die Auswahl und Ansprechrate der Erstlinientherapie, den Allgemeinzustand und das Alter des Patienten, die Dauer der CR (d.h. Früh- oder Spätrezidiv), die zuvor verabreichten Präparate, bestehende unerwünschte Ereignisse (UE), die regionalen Behandlungsvorgaben und die Präferenzen der behandelnden Ärzte.</p> <p>Derzeit gehören unterschiedliche Kombinationen und Variationen der Multitherapieregime zu den gängigen Behandlungen bei erwachsenen Patienten mit r/r ALL, die Fludarabin, Ara-C, Idarubicin und Filgrastim (FLAG-IDA), hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (hyper CVAD), Hochdosis-Ara-C (HiDAC) mit oder ohne weitere Präparate, oder Methotrexat mit L-Asparaginase mit oder ohne weitere Präparate umfassen. Neben der Wahl der Chemotherapeutika für die systemische Therapie kann die intrathekale Chemotherapie als Bestandteil des Therapieregimes zur Verhinderung von Rezidiven im ZNS eingesetzt werden.</p> <p>Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurde durchgeführt, um zusammenfassende Ergebnisse für die CR und das OS unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika aus Studie MT103-211 zu erhalten.</p>
3	Zielsetzungen	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung des Anteils hämatologischer CR bei Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL Patienten nach Salvage-Therapie unter Ausschluss von Patienten mit einer ersten Remissionsdauer von mehr als 12 Monaten nach erster Salvage-Therapie (d.h. Patienten mit spätem Rezidiv nach erster Salvage-Therapie)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Ph<sup>-</sup> r/r B-Vorläufer ALL nach der Salvage-Therapie unter Ausschluss von Patienten mit spätem Rezidiv nach erster Salvage-Therapie</li> <li>• Auswertung des rezidivfreien Überlebens oder Dauer der CR bei Ph<sup>-</sup> Patienten nach der Behandlung der r/r B-Vorläufer ALL unter Ausschluss von Patienten mit spätem Rezidiv nach erster Salvage-Therapie</li> <li>• Auswertung des Anteils an Ph<sup>-</sup> Patienten, die eine alloHSZT nach</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung der r/r B-Vorläufer ALL erhalten haben unter Ausschluss von Patienten mit spätem Rezidiv nach erster Salvage-Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Studienoutcomes und potenziellen Prognosefaktoren anhand von Subgruppen- und Regressionsanalysen</li> </ul> <p>Es wurde keine formale Hypothese getestet.</p>
	<b>Methoden</b>	
4	Studiendesign	20120310 ist eine retrospektive Kohortenstudie aus historischen Daten, die durch Kombination von bestehenden klinischen Datenbanken in Europa und den USA zusammengefügt wurde.
5	Rahmen	<p>Basierend auf historischen klinischen Daten bündelt diese retrospektive Analyse bisher gesammelte klinische Daten aus den europäischen Studiengruppen (Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien, Polen, Großbritannien, Tschechien) und den US-Studienzentren (MD Anderson Cancer Center, Cleveland Clinic und Dana-Farber Cancer Institute).</p> <p>Diese klinischen Daten wurden verwendet, um eine Datenbank erwachsener Patienten mit B-Vorläufer ALL zu erstellen, die eine Standardtherapie in der Erstlinie erhalten hatten und ein hämatologisches Rezidiv erlitten oder die darauf refraktär waren und eine Standard-Rezidiv-Therapie erhielten.</p> <p>Die Studiengruppen stellten anonymisierte Daten aus mehreren klinischen Standorten zur Verfügung.</p>
6	Studienteilnehmer	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene Patienten mit Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL</li> <li>• Alter <math>\geq 15</math> Jahre bei de-novo (initialer) Diagnose der ALL (begrenzt auf ein Alter <math>\geq 18</math> Jahre bei Rezidiv für alle Analysen in der Studie)</li> <li>• Initiale Diagnose der ALL im Jahr 1990 oder später</li> <li>• Keine ZNS-Beteiligung im Rezidiv</li> <li>• Kein isoliertes extramedulläres Rezidiv</li> <li>• Keine vorherige Behandlung mit Blinatumomab</li> </ul> <p>Die eingeschlossenen Patienten wurden in folgende Analyse-Sets unterteilt:</p> <p><b>Primäres Analyse-Set:</b></p> <p>Das primäre Analyse-Set umfasste Erwachsene (<math>\geq 18</math> Jahre) mit diagnostizierter Ph<sup>+</sup> Erkrankung, die eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im ersten Rezidiv oder Salvage-Therapie nach erster Remissionsdauer von weniger als 12 Monaten</li> <li>• Refraktär auf die initiale Therapie</li> <li>• r/r nach erster oder späterer Salvage-Therapie</li> <li>• r/r innerhalb von 12 Monaten nach alloHSZT</li> </ul> <p>Patienten ohne nachgewiesene Salvage-Therapie oder nur in Palliativbehandlung (gemäß Auskunft des Prüfarztes) wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p><b>Explorative Analyse-Sets:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Ph<sup>+</sup> Erkrankung und spätem ersten Rezidiv (erste Remissionsdauer von mehr als 12 Monaten und in erster Salvage-Therapie)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Ph <sup>+</sup> Erkrankung (nicht evaluiert in Studie 20120310)
7	Variablen	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Definition einer CR laut Studiengruppen / -zentren (CRsg).</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• RFS (oder Dauer der CR)</li> <li>• Anteil an Patienten, die nach bereits erfolgter Salvage-Therapie für r/r B-Vorläufer ALL eine alloHSZT erhalten hatten (ausgenommen sind Patienten mit einem Spätrezidiv in der ersten Salvage)</li> </ul> <p><b>Demografische und klinische Variablen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Demografie:</u> Patientennummer, Alter bei Diagnose, Geschlecht, Patient ist Studienteilnehmer oder in einem Krebsregister dokumentiert (aber nicht Teil einer Studie), Vorgeschichte anderer maligner Erkrankungen</li> <li>• <u>Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnose (Zeitpunkt der ersten Diagnose):</u> Zeitpunkt der ersten ALL Diagnose, B- Vorläufer ALL, Leukämiezell-Phänotyp, Philadelphia-Chromosom-Status, Ausgangswert der Leukozyten, Blasten im Knochenmark, Thrombozyten und ZNS-Beteiligung</li> <li>• <u>Initiale ALL-Behandlungscharakteristika:</u> Chemotherapieregime in Erstlinientherapie, Ansprechen auf Initialbehandlung, Zeitpunkt des ersten Rezidivs, Dauer der ersten CR, alloHSZT vor erstem Rezidiv</li> <li>• <u>Salvage-Therapie nach r/r Erkrankung (für jede Salvage-Linie):</u> Salvage-Linie, Ort des Rezidivs nach vorheriger Behandlung, Zeitpunkt der Salvage-Therapie, erhaltene Salvage-Therapie, Ansprechrate auf Salvage-Therapie, Zeitpunkt der Bestimmung des Salvage-Ansprechens, Leukozyten, Thrombozyten, ANC und Blasten im Knochenmark zum Zeitpunkt der Bestimmung des Salvage-Ansprechens, Nachbeobachtung des Remissionsstatus nach Salvage-Therapie, Zeitpunkt des Rezidivs oder letzter Zeitpunkt der anhaltenden CR durch die Salvage-Therapie</li> <li>• <u>AlloHSZT nach r/r Erkrankung:</u> Zeitpunkt der HSZT, Art der HSZT, Remissionsstatus zum Zeitpunkt der HSZT</li> <li>• <u>Vitalstatus:</u> Vitalstatus zur letzten Nachbeobachtung, Todesdatum bzw. das letzte bekannte Datum, zu dem die Person lebte, Todesursache</li> </ul>
8	Datenquellen / Messmethoden	Alle Daten wurden aus bestehenden Datenbanken bereitgestellt, die von Studiengruppen oder Studienzentren verwaltet wurden.
9	Bias	<p><b>Verwendete Methoden:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung einer Aufzeichnung pro Patient (Patient wurde als Analyseeinheit betrachtet) im Vergleich zur Verwendung der gesamten Patientenaufzeichnungen</li> <li>• Angabe zur letzten Salvage-Therapie wurde in der primären Analyse verwendet (vergleichbar zur Methodik in Studienreport MT103-211), während die Angabe zur ersten Salvage in der Sensitivitätsanalyse verwendet wurde</li> </ul> <p><b>Selektionsbias:</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Um das Risiko eines Selektionsbias zu minimieren, wurden alle erwachsenen Patienten mit der Diagnose r/r ALL, deren Daten gesammelt wurden und die die breiten Einschlusskriterien der Studie erfüllten, von den Studiengruppen / -zentren eingeschlossen. Ein- und Ausschlusskriterien wurden zentral angewendet und nicht von den Studienzentren entschieden.</p> <p><b>Confounding:</b> Eine gewichtete Analyse wurde durchgeführt, um den Unterschieden in Schlüsselcharakteristika der retrospektiven Kohortenstudie und Studie MT103-211 Rechnung zu tragen und die Ergebnisse entsprechend zu adjustieren.</p>
10	Studiengröße	<p>Die Formel <math>1,96 \cdot 0,5 / (\text{Studiengröße})^{1/2}</math> stellt eine angemessene Approximation der halben Weite eines 95 %-KI für die minimale erwartete Präzision des Schätzers für den CR-Anteil dar. Mit 2.200 Patienten konnte der Anteil der CR auf +/- 2,1 % geschätzt werden.</p> <p>Die effektiven Studiengrößen für die verschiedenen Analysegruppen und Resultate wurden wie folgt erreicht: Für das primäre Analyse-Set wurden zur Auswertung der CR die Daten von 783 Patienten und zur Auswertung des OS die Daten von 1.115 Patienten zur Verfügung gestellt. Für das Analyse-Set „spätes Erst-Rezidiv“ standen Daten von 622 Patienten zur Verfügung. Wie in der Planungsphase der Studie einkalkuliert, bot diese Studiengröße ausreichende Genauigkeit.</p>
11	Quantitative Variablen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRsg wurde durch den Anteil an Patienten, die eine CRsg mit 95 %-KI erreicht hatten, zusammengefasst</li> <li>• OS wurde durch den Kaplan-Meier-(KM)-Median mit dem 95 %-KI und sechs-, zwölf- und 36 Monaten KM-Raten mit 95 %-KI zusammengefasst</li> <li>• RFS oder die Dauer einer CRsg wurde durch den KM-Median mit 95 %-KI zusammengefasst</li> <li>• Die Durchführung einer alloHSZT wurde durch den Anteil an Patienten, die eine alloHSZT erhalten haben, und dem 95 %-KI beschrieben</li> <li>• Für die Auswertung bei Patienten mit multiplen Linien an Salvage-Therapie in Bezug auf den Vergleich mit den Ergebnissen der MT103-211 Studie wurden die Outcome-Daten verwendet, die der letzten angegebenen Salvage-Therapie folgten</li> <li>• Zur Beurteilung der Auswirkung dieser analytischen Entscheidung wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt</li> <li>• Im Spätrezidiv Analyse-Set wurden ähnliche Sensitivitätsanalysen nicht durchgeführt, da pro Patient nur eine Aufzeichnung zur Verfügung stand</li> </ul> <p>Da die Spätrezidiv-Subgruppe in der MT103-211 Studie keine Patienten enthielt, wurde keine entsprechend gewichtete Analyse durchgeführt. Es wurden nur ungewichtete Analysen durchgeführt</p>
12	Statistische Methoden	<p>Sechs Strata wurden durch zwei Merkmale definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 35 Jahre, r/r mit vorheriger alloHSZT</li> <li>• Alter &lt; 35 Jahre, keine vorherige alloHSZT und im ersten Rezidiv oder Salvage-Therapie</li> <li>• Alter &lt; 35 Jahre, keine vorherige alloHSZT und im zweiten oder weiteren Rezidiv oder Salvage-Therapie</li> <li>• Alter ≥ 35 Jahre, r/r mit vorheriger alloHSZT</li> <li>• Alter ≥ 35 Jahre, keine vorherige alloHSZT und im ersten Rezidiv oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Salvage-Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 35</math> Jahre, keine vorherige alloHSZT und im zweiten oder weiteren Rezidiv oder Salvage-Therapie</li> </ul> <p>Kontinuierliche Merkmale wurden anhand des Stichprobenumfangs ohne fehlende Werte (n), des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians, des ersten und dritten Quartils, des Minimums und Maximums zusammengefasst. Kategoriale Merkmale wurden anhand des Stichprobenumfangs ohne fehlende Werte (n) und des Anteils in der jeweiligen Kategorie zusammengefasst. Time-to-Event Endpunkte wurden anhand der KM-Kurven, der KM-Anteile zu ausgewählten Zeitpunkten, des KM-Quartils (falls auswertbar), der Anzahl der Patienten mit Ereignissen, der Anzahl der zensierten Patienten und des Musters der Zensierung zusammengefasst. Punktschätzer der Wirksamkeitsendpunkte wurden zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. P-Werte zum Testen der Kovariaten in statistischen Modellen wurden deskriptiv interpretiert. Für multiples Testen wurde keine Adjustierung durchgeführt.</p> <p><b>Zusätzliche Analysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung des Gesamtanteils, die nicht für Ergebnisse der Studie MT103-211 adjustiert waren</li> <li>• Auswertung des Anteils der CRsg und Anteils der alloHSZT in den Subgruppen</li> <li>• Logistische Regression zur Auswertung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten der alloHSZT und Subgruppenmerkmalen sowohl in univariaten als auch multivariaten Modellen und</li> <li>• Auswertung des potentialen Zusammenhangs zwischen Auftreten der CRsg und Subgruppenmerkmalen</li> </ul> <p><b>Subgruppenmerkmale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangene Therapielinien (r/r mit vorangegangener alloHSZT, keine vorangegangene alloHSZT und im ersten Rezidiv oder Salvage, keine vorangegangene alloHSZT und im zweiten Rezidiv oder Salvage)</li> <li>• Refraktär auf vorangegangene Behandlung (ja, nein)</li> <li>• Refraktär auf primäre Behandlung (ja, nein)</li> <li>• Refraktär auf letzte Behandlung (ja, nein)</li> <li>• Vorangegangene alloHSZT (ja, nein)</li> <li>• Alter bei Salvage-Therapie (18 bis 34 Jahre, 35 bis 54 Jahre, <math>\geq 55</math> Jahre sowie 18 bis 34 Jahre, 35 bis 54 Jahre, 55 bis 64 Jahre, <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Zeitpunkt der Erstdiagnose (1990 bis 1999, <math>\geq 2000</math>)</li> <li>• Art der Chemotherapie (Monotherapie, Kombination sowie nicht-intensive, intensive Therapie)</li> <li>• Blasten im Knochenmark bei Diagnose (5 bis 50 %, <math>&gt; 50</math> %)</li> <li>• Leukozytenanzahl bei Diagnose (<math>&lt; 30.000</math>, <math>\geq 30.000</math>)</li> <li>• Geographische Region (Europa (EU), US)</li> <li>• Teilnahme an klinischer Studie (ja, nein)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation															
		<p><b>Fehlende Werte:</b></p> <p>Der Anteil fehlender Werte wurde anhand der zusammenfassenden deskriptiven Statistik für jeden Endpunkt beschrieben. Bei Patienten mit fehlenden Werten der Subgruppenmerkmale wurden für die Regressionsmodelle keine Imputationen durchgeführt. Diese Patienten wurden von den Regressionsanalysen ausgeschlossen.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung klinischer Ergebnisse in Abhängigkeit von der Salvage-Linie</li> <li>• Analyse von Untergruppen nach geografischen Regionen und Kalenderzeiträumen in Datenteilmengen</li> </ul> <p>Siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.</p>															
	<b>Resultate</b>																
13	Teilnehmer (Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datensätze: n=4.806</li> <li>• Ph<sup>+</sup>/r B-Vorläufer ALL Patienten: n=1.678 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäres Analyse-Set: n=1.139</li> <li>• Spätrezidiv Analyse-Set: n=622</li> </ul> </li> </ul> <p>Flow-Chart: Abbildung 4-32.</p>															
14	Deskriptive Daten	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.															
15	Ergebnisdaten	<p>Ergebnisdaten wurden auf dem Ph<sup>+</sup> primären Analyse-Set dargestellt. Die Ergebnisse wurden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Patienten mit verfügbaren Endpunkten aus Studiengruppen</th> <th>Patienten mit verfügbaren Endpunktdaten für gewichtete Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRsg</td> <td>807</td> <td>694</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>1.139</td> <td>1.112</td> </tr> <tr> <td>RFS (Dauer der CRsg)</td> <td>807</td> <td>108</td> </tr> <tr> <td>AlloHSZT nach dem Rezidiv</td> <td>1.139</td> <td>808</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Patienten mit verfügbaren Endpunkten aus Studiengruppen	Patienten mit verfügbaren Endpunktdaten für gewichtete Analyse	CRsg	807	694	OS	1.139	1.112	RFS (Dauer der CRsg)	807	108	AlloHSZT nach dem Rezidiv	1.139	808
Endpunkt	Patienten mit verfügbaren Endpunkten aus Studiengruppen	Patienten mit verfügbaren Endpunktdaten für gewichtete Analyse															
CRsg	807	694															
OS	1.139	1.112															
RFS (Dauer der CRsg)	807	108															
AlloHSZT nach dem Rezidiv	1.139	808															
16	Ergebnisse	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.															
17	Weitere Auswertungen	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.															

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Diskussion</b>		
18	Hauptergebnisse	Die Studie 20120310 umfasste die größte zusammengetragene Datenbank von erwachsenen Patienten mit r/r ALL. Dementsprechend können die Ergebnisse für CRsg und OS als statistisch präzise betrachtet werden. Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.
19	Einschränkungen	Das Fehlen eines einheitlichen und klar definierten CR-Studienendpunkts in den retrospektiven Kohortendaten limitierte weitere direkte Vergleiche mit den Daten der klinischen Studie MT103-211.  Die gewichtete Analyse stützte sich auf die Kategorisierung nach den Prognosefaktoren Alter und Anzahl der erhaltenen Salvage-Therapien. Diese Stratifizierungskategorien waren möglicherweise nicht ausreichend für die Kontrolle von Confounding, daher konnte verbleibendes Confounding bei den Endpunkten CRsg und OS in der Zusammenfassung der gewichteten Analyse noch vorhanden sein.
20	Interpretation	Die Ergebnisse dieser retrospektiven Kohortenstudie waren intern konsistent und vergleichbar mit veröffentlichter Literatur, die die Prognose von Patienten (insbesondere in Studien an Patienten mit $\geq 2$ Rezidiven) mit r/r ALL evaluierten. Alle Ergebnisse waren konsistent mit klinischen Beobachtungen.  Durch die Anwendung eines gewichteten Analyseansatzes dienten die Ergebnisse als valider historischer Komparator für Schlüsselergebnisse der Studie MT103-211.
21	Übertragbarkeit	Durch den großen Studienumfang dieser Studie boten diese historischen Daten wertvolle klinische- und Risikoinformationen für Patienten mit r/r ALL und ausgewählte Subgruppen der Patientenpopulation für die Behandlung und das Management von r/r ALL und stellten daher einen ausreichend breiten Querschnitt erwachsener Patienten mit r/r ALL dar, mit denen die Patienten in Studie MT103-211 verglichen werden konnten.
<b>Zusätzliche Informationen</b>		
22	Finanzierung	Studiensponsor: Amgen Research (Munich) GmbH
a: nach STROBE 2007 (Elm et al. 2007; Vandembroucke et al. 2007).		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT<sup>19</sup> dar.

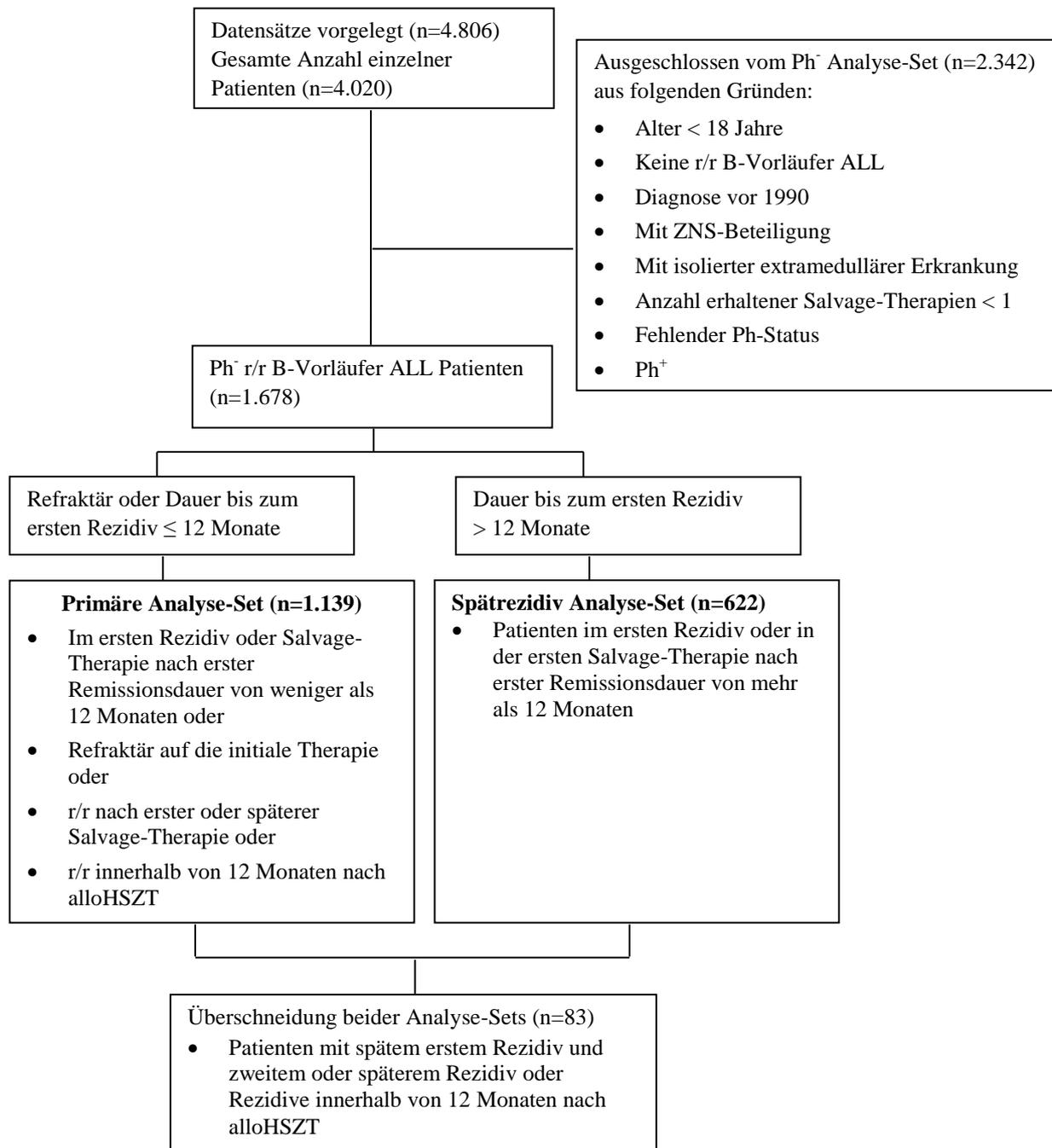


Abbildung 4-32: Flow Chart für die Studie 20120310

<sup>19</sup> Das Flow Chart wurde nach STROBE (Elm et al. 2007; Vandembroucke et al. 2007) dargestellt.

**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 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MT103-211

**Studie: MT103-211**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Full Clinical Study Report Body for Study MT103-211. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Bi-specific T cell Engager (BiTE <sup>®</sup> ) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) vom 11.07.2014. (Amgen 2014a)	A
Study Protocol for Study MT103-211. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Bi-specific T cell Engager (BiTE <sup>®</sup> ) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) vom 18.06.2014. (Amgen 2014c)	B

**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:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Zuordnung zu Behandlungsgruppen.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher wurden die Gruppen nicht zeitlich parallel verfolgt.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja**       **unklar**       **nein**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**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es erfolgte Berücksichtigung von prognostischen Einflussgrößen. Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, gibt es keine vergleichbaren Gruppen.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung von Patienten.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige 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 auf 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 finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---



---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige 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:

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS, das Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Für die primäre Analyse entspricht das FAS dem PAS. Die Definition vom FAS / PAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten.

---

## 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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet.

---

## Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige 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:

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS, das Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Für die primäre Analyse entspricht das FAS dem PAS. Die Definition vom FAS / PAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten.

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige 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:

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS, das Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Für die primäre Analyse entspricht das FAS dem PAS. Die Definition vom FAS / PAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten.

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

- **Endpunkt: MRD-Ansprechrates innerhalb von zwei Behandlungszyklen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige 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:

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS, das Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Für die primäre Analyse entspricht das FAS dem PAS. Die Definition vom FAS / PAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten.

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

- **Endpunkt: Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Dauer des Ansprechens)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige 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:

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS, das Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Für die primäre Analyse entspricht das FAS dem PAS. Die Definition vom FAS / PAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten.

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

- **Endpunkte zur Sicherheit**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige 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:

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem PAS, das Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Für die primäre Analyse entspricht das FAS dem PAS. Die Definition vom FAS / PAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten.

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

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 zu 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:

---

---