

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Blinatumomab (BLINCYTO®)*

Amgen GmbH

## **Modul 4 C**

*Als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %*

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>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	15
4.2 Methodik .....	30
4.2.1 Fragestellung .....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	67
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	72
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	73
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT .....	75
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	76
4.3.2 Weitere Unterlagen .....	76
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	76

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	77
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	77
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	77
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	78
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	80
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	80
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	80
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	81
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	81
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	81
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	83
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	83
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	83
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	83
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	86
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	88
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	92
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	92
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	103
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	104
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .....	106
4.3.2.3.3.2	Komplette MRD-Remission – weitere Untersuchungen .....	123
4.3.2.3.3.3	Morbidität (Symptome) – weitere Untersuchungen .....	130
4.3.2.3.3.4	Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	143
4.3.2.3.3.5	Sicherheitsrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen .....	151
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	159
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	159
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	169
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	169
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	169
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	184
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	185
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	185
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	185
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	186
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	186
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	187
4.7	Referenzliste.....	188
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>203</b>

<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>208</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>211</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>212</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>234</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>260</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	77
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	78
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	78
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	79
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	79
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	81
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	82
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	82
Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84

Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-24: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-27: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien zu Baseline .....	98
Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben (OS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-32: Gesamtüberleben (OS) anhand von PSM, Hazard Ratios – weitere Untersuchungen.....	109
Tabelle 4-33: Gesamtüberleben (OS) anhand von PSM, Kaplan-Meier Schätzer – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-34: Gesamtüberleben (OS): Deskriptive Analyse – weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-35: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit des Erreichens einer kompletten MRD-Remission nach Zyklus 1, bestimmt zum Zeitpunkt Tag 45 (Landmark-Analysen) – weitere Untersuchungen .....	120
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts komplette MRD-Remission – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die komplette MRD-Remission in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-38: Anteil der Patienten mit kompletter MRD-Remission – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-39: Zeit bis zur kompletten MRD-Remission – weitere Untersuchungen .....	126
Tabelle 4-40: Dauer der kompletten MRD-Remission – weitere Untersuchungen .....	127
Tabelle 4-41: Veränderung im MRD-Level von Baseline bis zum Zyklus 1 (Patienten ohne komplette MRD-Remission) .....	128
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – weitere Untersuchungen ....	130
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Morbidität (Symptome) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen .....	132
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung (EQ-5D) und bei der EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen .....	135
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Morbidität (Symptome aus dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse) – weitere Untersuchungen.....	137
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Morbidität (EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse) – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Morbidität (Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittlere Veränderung ab Baseline - weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Morbidität (EQ VAS und Symptome aus dem EQ-5D Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittlere Veränderung ab Baseline - weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-50: Operationalisierung von dem Endpunkt Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	143
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	144
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten bei der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen .....	145
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Lebensqualität (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse) – weitere Untersuchungen .....	147
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Lebensqualität (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittlere Veränderung ab Baseline - weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-55: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten – weitere Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sicherheitsrelevanten Endpunkte in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen .....	154
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen .....	155
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien MT103-203 (BLAST), 20120148, MT103-202.....	161
Tabelle 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	185
Tabelle 4-61: Liste der eingeschlossenen Studien .....	188
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT103-203 (BLAST) ....	234

Tabelle 4-63: Studiendesign und -methodik für Studie MT103-202 ..... 247

Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MT103-203 (BLAST) ..... 261



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Übersicht zu der Methodik des PSM .....	54
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumumab).....	88
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve des OS anhand von PSM mit der ATT, IPTWT im FAS (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017) .....	111
Abbildung 4-6: Kaplan Meier Kurve des OS anhand von PSM mit der ATE, sIPTWT im FAS (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017) .....	112
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve des hRFS anhand von PSM mit der ATT, IPTWT im FAS (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017).....	112
Abbildung 4-8: Kaplan Meier Kurve des hRFS anhand von PSM mit der ATE, sIPTWT im FAS (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017).....	113
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve des OS bei Patienten im FAS der Studie MT103-203 (BLAST) (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017).....	118
Abbildung 4-10: Kaplan Meier Kurve des OS bei Patienten mit / ohne kompletter MRD-Remission nach Zyklus 1 im Prim EP FAS (Studie MT103-203 (BLAST)) – Landmark-Analyse zum Zeitpunkt Tag 45 (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017).....	121
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	122
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	129
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	142
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	150
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	157
Abbildung 4-16: Patientenfluss für die primäre Analyse der Studie MT103-203 (BLAST). 258	
Abbildung 4-17: Patientenfluss für die sekundäre Analyse der Studie MT103-203 (BLAST).....	258
Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie MT103-202 .....	259

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
alloHSZT	Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATE	Average Treatment Effect
ATT	Average Treatment Effect on the Treated
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
BiTE	Bi-specific T-cell Engager
BMG	Bundesgesundheitsministerium für Gesundheit
CD	Cluster of Differentiation
CD19 <sup>+</sup>	CD19-positiv
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CL	Clearance
CMV	Cytomegalovirus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRS	Zytokinreisetzungs-Syndrom (cytokine release syndrom)
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTM	Klinische Prüfmedikation
CTR	Clinical Trials Register
CVAD	Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und Dexamethason
DCAS	Direct Comparison Analysis Set
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
DRC	Data Review Committee
DSBM	Data Safety Monitoring Board
EC	Europäische Kommission (European Commission)
ECG	Elektrokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EoCS	Ende der Kernstudie
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EP	Endpunkt (Endpoint)
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
EQ-VAS	EuroQol visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GRAAL	Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HAMA	Humane anti-murinen Antikörper
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz (Human Immunodeficiency Virus)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
hRFS	Hämatologisches rezidivfreies Überleben
HSCT	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
HSCT Sec EP FAS	HSCT secondary endpoint full analysis set
HSZT	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weights
IPTWT	Trimmed Inverse Probability of Treatment Weights
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Behandlungsabsicht (Intention to treat)
Key Sec EP PPS	Key secondary endpoint per protocol set
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier(-Methode)
LLOQ	Lower limit of quantification
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities,
MID	Minimally Important Difference
MLL	mixed lineage leukemia
MRD	Minimale Resterkrankung
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCRI	National Cancer Research Institute
NILG	Northern Italy Leukemia Group
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PETHEMA	Programa Español de Tratamientos en Hematología
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
Ph	Philadelphia-Chromosom
PPS	Per protocol set

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Prim EP Efficacy Set	Primary Endpoint Efficacy Set
PRO	Patient Reported Outcomes
PS	Propensity Score
PSM	Propensity Score Matching
PT	Preferred Term
r/r	Rezidiert / refraktär
RCT	Randomized Controlled Trial
RFS	Rezidivfreies Überleben
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SAF	Safety-Analysis-Set
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
Sec EP PPS	Secondary endpoint per protocol set
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
sIPTW	Stabilized Inverse Probability of Treatment Weights
sIPTWT	Trimmed Stabilized Inverse Probability of Treatment Weights
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCR	T-Zellenrezeptor
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
UKALL	UK NCRI Adult ALL Subgroup, UK National Cancer Research Institute Adult ALL Subgroup
ULN	Obere Grenze des Normalwertes

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visual Analogue Scale
VerfO	Verfahrensordnung
Vz	Verteilungsvolumen basierend auf der letzten Phase
WBC	Weißer Blutzellen
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
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 mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph<sup>-</sup>), CD19-positiver (CD19<sup>+</sup>) B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 % (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten von zwei einarmigen, offenen Phase II Studien sowie einer retrospektiven Kohortenstudie (*Studientypen*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

### Datenquellen

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

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen MRD von mindestens 0,1 % basiert auf den Daten von zwei einarmigen, offenen Phase II Studien (MT103-203 (BLAST) und MT103-202) sowie einer retrospektiven Kohortenstudie (20120148) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Ein einarmiges Studiendesign wurde bei Konzeption der Studie MT103 203 (BLAST) aus vielfachen Gründen gewählt. Zum Ersten war im Jahr 2009 aus mehreren Publikationen bekannt, dass bei Nachweis einer minimalen Resterkrankung die Fortführung einer Poly-Chemotherapie nur eine äußerst geringe Aussicht auf Erfolg bzw. Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Denn durch eine weitere Steigerung der Intensität der Poly-Chemotherapie konnte die Heilungsrate nicht erhöht werden, es nahmen lediglich die Nebenwirkungen zu. Die Bedeutung der MRD wurde zwischenzeitlich durch weitere Publikationen und eine umfangreiche Metaanalyse bestätigt. Zum Zweiten waren zum Start der Studie MT103-203 (BLAST) im Jahr 2010 die sehr vielversprechenden Ergebnisse zu Blinatumomab bei MRD bereits aus der Pilotstudie MT103-202 mit einer MRD-Ansprechrates von 88 % bekannt. Es lag somit – auch aus biologisch nachvollziehbaren Gründen – nahe, dass bei Versagen einer Poly-Chemotherapie der Wechsel auf eine Immuntherapie erfolgversprechender ist und eine



höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bietet. Zum Dritten war mit führenden Experten der europäischen ALL-Studiengruppe EWALL eine randomisierte Studie diskutiert und von diesen als praktisch nahezu nicht durchführbar und möglicherweise auch unethisch eingeschätzt worden. So wäre zu erwarten gewesen, dass viele der Patienten der Zuteilung in einen Poly-Chemotherapiearm nicht zugestimmt und die Studie im Moment der Randomisierung verlassen hätte. Die Scientific Advice Working Party (SAWP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat aus diesem Grund im Jahr 2009 der Durchführung einer einarmigen Studie mit Blinatumomab in Kombination mit einer historischen Kontrollstudie zur Poly-Chemotherapie für eine mögliche Zulassung von Blinatumomab bei ALL mit MRD zugestimmt (EMA 2009, 2018).

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>1</b> <b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B - Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen 2019)
<b>2</b> <b>Intervention</b>	Blinatumomab 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag (entspricht bei Erwachsenen 28 µg/Tag)	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation
<b>3</b> <b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO nicht vorgelegt werden (G-BA 2018)
<b>4</b> <b>Endpunkte</b>	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerfO (G-BA 2018)

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Begründung</b>
<b>5 Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Keine Vorgaben bezüglich der Studiendauer durch EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) oder durch medizinische Leitlinien in der Indikation (DGHO 2018; EMA 2012c; NCCN 2018)
<b>6 Studientyp</b>	Keine Einschränkung	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder ohne Vollständigkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder</li> <li>• laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse</li> </ul>	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (G-BA 2018)
<b>7 Publikationstyp</b>	Vollpublikation	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
<b>8 Publikations-sprache</b>	Deutsch und/oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
ALL: Akute lymphatische Leukämie; µg: Mikrogramm; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; MRD <sup>+</sup> : positive minimale Resterkrankung; Ph <sup>-</sup> : Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert / refraktär; z. B.: zum Beispiel			

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

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

Die Darstellung der eingeschlossenen nicht randomisierten Studien 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) (Item 1 bis 22). Die TREND-Checkliste sowie die STROBE-Checkliste ist in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

Wesentliche demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika in den Studien MT103-203 (BLAST), MT103-202 und 20120148 wurden beschrieben.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da es sich im vorliegenden Nutzendossier um zwei offene, einarmige Phase II Studien (Amgen 2013, 2016) und eine retrospektive Kohortenstudie (Amgen 2014c) handelt. Aufgrund der unterschiedlichen Datenbasis sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht gegeben.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die ALL – eine Erkrankung, die alle Altersgruppen betreffen kann – ist von einem rapiden Krankheitsverlauf und einer hohen Sterblichkeit geprägt (Hourigan und Goldstone 2011). Durch eine rasche Ausbreitung unreifer leukämischer Blasten wird das normale blutbildende Knochenmark von entarteten Zellen zunehmend verdrängt, so dass sich Krankheitssymptome (u.a. Anämie, Infektionen, Blutungen, Fieber, Knochenschmerzen, Müdigkeit) in der Regel binnen Tagen entwickeln, die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergehen (DGHO 2018; Herold 2016). Die B-Vorläufer ALL ist mit einem Anteil von 72 % der häufigste ALL-Subtyp; bei ca. 60 bis 70 % der Patienten, die an einer ALL dieses Subtyps erkranken, ist kein sogenanntes Philadelphia-Chromosom (Ph<sup>-</sup>) nachweisbar (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2).

Ziel der Therapie ist, die Leukämiezellen im gesamten Körper möglichst vollständig abzutöten, damit das Knochenmark wieder seine ordnungsgemäße Funktion – die Blutbildung – aufnehmen kann. Trotz einer intensiven Induktions- sowie Konsolidierungsbehandlung, nach der zwischen 80 und 90% der Patienten eine komplette Remission (CR) erreichen, weisen 30 bis 50 % der erwachsenen ALL Patienten in CR weiterhin eine positive MRD (MRD<sup>+</sup>) auf (Bassan et al. 2009; Brüggemann et al. 2006; Gökbüget et al. 2012; Holowiecki et al. 2008; Raff et al. 2007; van Dongen et al. 1998).

Wie im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, ist die MRD-Remission gemäß der Leitlinien zu jedem Zeitpunkt während und nach der Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor bei der Behandlung der ALL (Brüggemann und Kotrova 2017; Pui et al. 2015; Toubai et al. 2005) und wird zur Definition des Therapieansprechens herangezogen (DGHO 2018; Gaipa et al. 2013; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2018). Das Wiederauftreten oder die Persistenz der MRD deutet dabei auf eine Chemotherapieresistenz der Patienten hin und stellt den wichtigsten Risikofaktor eines hämatologischen Rezidivs dar (Berry et al. 2017; Borowitz et al. 2008; Brüggemann et al. 2012a; Dhédin et al. 2015; van der Velden et al. 2009). Dies zeigt sich durch deutlich geringere 5-Jahresraten eines hämatologischen Rezidivs bei MRD-negativen Patienten verglichen zu MRD-positiven Patienten (Beldjord et al. 2014; Brüggemann et al. 2006; Gökbüget et al. 2012).

Bis zur Zulassung von Blinatumomab in der Indikation zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % (Amgen 2019) gab es keine Behandlungsoptionen für MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL Patienten (Kompetenznetz Leukämie 2018). Ärzte waren bislang gezwungen, mit einer konventionellen, hochtoxischen Chemotherapie fortzufahren, bis entweder ein Vollrezidiv (> 5 % Blasten) auftrat, um dann auf eine immunonkologische Therapie wie Blinatumomab

umstellen zu können, oder eine HSZT durchzuführen, wohl wissend, dass diese bei MRD-positiver Erkrankung mit einem signifikant schlechteren Überleben einhergeht. Blinatumomab, ein BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, hat für die Ph- rezidierte oder refraktäre (r/r) B-Vorläufer ALL in den USA und der EU den Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease Designation) erhalten (Amgen 2014b; EC 2009; FDA 2014). Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs wurde Blinatumomab in den USA darüber hinaus der Status einer „Breakthrough Therapy“<sup>4</sup> zuerkannt und es durchlief ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (Amgen 2014a, 2014b; Sanford 2015). Mit der Zulassung von Blinatumomab für die Ph- r/r B-Vorläufer ALL stand dieser schwer behandelbaren Patientengruppe mit schlechten Heilungsaussichten und einer äußerst kurzen Überlebensprognose seit dem 15.12.2015 erstmalig eine innovative Therapieoption zur Verfügung. Mit der Indikationserweiterung auf die MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL steht diese innovative Therapie nun auch Patienten zur Verfügung, die noch kein volles Rezidiv aufweisen, bei denen jedoch mit verfeinerten Nachweismethoden eine Resterkrankung detektierbar und ein Vollrezidiv bei konventioneller (Chemo-)Therapiefortführung höchstwahrscheinlich ist.

Somit stellt Blinatumomab einen wichtigen Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für Erwachsene mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % dar, die bisher schwer zu behandeln waren. Durch den Einsatz von Blinatumomab erreicht die große Mehrzahl der Patienten eine komplette MRD-Remission, was mit einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsaussichten des Patienten einhergeht.

Im Abschnitt 4.3.2.4 wurde der Behandlungseffekt von Blinatumomab aufgezeigt und anhand von PSM gegenüber einer Poly-Chemotherapie bewertet. Zusätzlich wurden die Daten der Studie MT103-202 und der retrospektiven Kohortenstudie (20120148) unterstützend dargestellt. Diese Studien wurden analog im Zulassungsprozess bei der Europäischen Arzneimittelagentur berücksichtigt.

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

Tabelle 4-B: Zusammenfassung der Ergebnisse

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
<b>Mortalität</b>					
OS	PSM, ATT, IPTWT	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] Median (Monate)	0,66 [0,46; 0,95] <sup>b</sup> 38,4 vs. 17,6 Monate		n.a.
hRFS	PSM, ATT, IPTWT	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] Median (Monate)	0,52 [0,37; 0,73] <sup>b</sup> 19,7 vs. 5,6 Monate		n.a.
<b>Morbidität</b>					
Komplette MRD-Remission					
Anteil der Patienten mit kompletter MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	88/113 (77,9) [69,1; 85,1]	—	15/17 (88,2) [63,6; 98,5]
Zeit bis zur kompletten MRD-Remission (in Tagen)	deskriptiv	MW (SD) Median Min, Max	29,6 (7,5) 29,0 5, 71	—	—
Mediane Dauer (in Monaten) der kompletten MRD-Remission	deskriptiv	Median [95 %-KI]	17,9 [13,3; 23,2] <sup>b</sup>	—	—
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen					
Fatigue	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	54/102 (52,9) 2,8 [2,3; n.b.]	—	—
Übelkeit und Erbrechen	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	23/101 (22,8) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Schmerz	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	43/102 (42,2) 9,8 [3,8; n.b.]	—	—

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

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
Atemnot	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	31/101 (30,7) 24,5 [24,5; n.b.]	—	—
Insomnie	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	34/101 (33,7) n.b. [6,1; n.b.]	—	—
Appetitlosigkeit	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	21/101 (20,8) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Obstipation	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	14/101 (13,9) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Diarrhö	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	29/101 (28,7) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen					
EQ VAS	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	30/100 (30,0) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
<b>Lebensqualität</b>					
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen					
Allgemeiner Gesundheitszustand	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	31/101 (30,7) n.b. [18,2; n.b.]	—	—
Körperliche Funktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	36/102 (35,3) 20,4 [7,1; n.b.]	—	—
Kognitive Funktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	43/101 (42,6) n.b. [2,6; n.b.]	—	—
Emotionale Funktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	25/101 (24,8) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—

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

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
Soziale Funktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	39/101 (38,6) n.b. [3,7; n.b.]	—	—
Rollenfunktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	48/100 (48,0) 4,0 [2,3; n.b.]	—	—
Finanzielle Schwierigkeiten	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	23/98 (23,5) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
<b>Sicherheit</b>					
UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	116/116 (100,0) [96,9; n.b.]	—	21/21 (100,0) [83,9; 100,0]
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	71/116 (61,2) [51,7; 70,1]	—	17/21 (81,0) [58,1; 94,6]
SUE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	73/116 (62,9) [53,5; 71,7]	—	10/21 (48,0) [25,7; 70,2]
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	20/116 (17,2) [10,9; 25,4]	—	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	2/116 (1,7) [0,2; 6,1]	—	0/21 (0,0) [0,0; 16,1]
<p>a: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet;  b: Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 01.06.2017 (Langzeitdaten)</p> <p>ATE: Average Treatment Effect; ATT: Average Treatment Effect on the Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ 5D: EuroQol 5 Dimensions; EQ VAS: EuroQol visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; hRFS: Hämatologisches rezidivfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PSM: Propensity Score Matching; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weights; SUE: Schwerwiegende UE; UE Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Amgen 2013, 2014c, 2016, 2018)</p>					

### ***Mortalität***

Unter Blinatumomab wird gegenüber einer Poly-Chemotherapie ein um mehr als 20 Monate längeres medianes Gesamtüberleben (OS) erreicht (38,4 vs. 17,6 Monate), und das Sterberisiko wird um 34 % gesenkt (HR=0,66; 95 %-KI [0,46; 0,95]). Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt 45% unter Blinatumomab, gegenüber nur 33% unter einer Poly-Chemotherapie. Darüber hinaus zeichnet sich unter Blinatumomab nach ca. 4 Jahren ein Plateau der Überlebenskurve ab; diese Patienten haben eine hohe Chance, weiterhin rezidivfrei zu bleiben bzw. geheilt zu sein (Amgen 2014c, 2016, 2017).

Diese bisher nicht erreichte Verlängerung des Überlebens wird von dem unterstützenden, medizinisch aussagekräftigen Endpunkt des rezidivfreien Überlebens (hRFS) bestätigt (HR=0,52; 95 %-KI [0,37; 0,73]). Unter Blinatumomab wird gegenüber einer Poly-Chemotherapie ein um mehr als 1 Jahr längeres medianes RFS erreicht (19,7 vs. 5,6 Monate). Dabei lag der Anteil der rezidivfrei überlebenden Patienten unter Blinatumomab im Studienzeitraum mehr als 7 % höher als unter einer Poly-Chemotherapie (35,5 % vs. 28,0 %). Dies verdeutlicht die Qualität und Nachhaltigkeit der Remission bei einer Behandlung mit Blinatumomab.

Die Behandlung mit Blinatumomab führte dazu, dass ein Großteil (77,9 %) der Patienten sehr rasch – nach nur einem Behandlungszyklus – eine komplette MRD-Remission erreichte (siehe *Morbidität*). Die Patienten mit kompletter MRD-Remission wiesen ein signifikant längeres OS (43,1 vs. 10,5 Monate; p=0,0006) auf als Patienten ohne komplette MRD-Remission. Dies entspricht einer Vervielfachung des medianen OS bzw. einem Überlebensvorteil von mehr als 2,5 Jahren bei Patienten, die unter Blinatumomab eine komplette MRD-Remission erreichten.

Aufgrund der bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer Verlängerung der Überlebensdauer, ergibt sich bezogen auf die Nutzenkategorie Mortalität ein **beträchtlicher** Zusatznutzen von Blinatumomab.

### ***Morbidität***

In der Kategorie Morbidität wurden Endpunkte zur kompletten MRD-Remission (Anteil der Patienten mit kompletter MRD-Remission, Zeit und Dauer der kompletten MRD-Remission) herangezogen, die die Bestimmung eines tieferen Ansprechens der Therapie ermöglichen und als außerordentlich wichtiger prognostischer Faktor für die ALL gelten. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Morbidität als **gering** einzustufen:



### *Komplette MRD-Remission*

Unter minimaler Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) versteht man das Vorliegen leukämischer Zellen im Knochenmark, die mithilfe herkömmlicher morphologischer Methoden nicht nachgewiesen werden können. Eine MRD ist der wichtigste unabhängige negative prognostische Faktor bei der ALL. Patienten in hämatologischer CR mit MRD haben ein höheres Rückfallrisiko, ein erhöhtes Risiko für eine erfolglose allogene SZT und eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne MRD.

Bei Diagnosestellung einer ALL liegt eine Gesamtzahl von ca.  $10^{10}$  bis  $10^{12}$  malignen Zellen im Körper des Patienten vor, was einer Tumormasse von 10 g bis 1 kg entspricht. Die Nachweisgrenze leukämischer Blasten bei der mikroskopischen Untersuchung von Knochenmarkausstrichen liegt bei 1 % bis 5 %, d. h. bei einer Leukämiezelle unter 20 bis 100 normalen Zellen in Knochenmarkaspiraten. Als Therapieansprechen bzw. komplette Remission (CR) gilt eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter 5 % im Knochenmark. Eine komplette Remission ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer kompletten Eradikation aller malignen Zellen, sondern lediglich ein technisch bedingter Grenzwert der Nachweisbarkeit. Trotz kompletter Remission können noch bis zu 10 Milliarden ( $10^{10}$ ) residuelle Leukämiezellen vorhanden sein. Die MRD-Remission ist dabei definiert als die Reduktion der Leukämiezellen unter ein Niveau von  $10^{-4}$ , was weniger als einer Leukämiezelle unter 10.000 Zellen entspricht und als MRD-Negativität bezeichnet wird (Berry et al. 2017; Brüggemann et al. 2012b; Topp et al. 2012) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die MRD-Remission kann auch als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Durch die Bestimmung des MRD-Status kann festgestellt werden, ob Leukämiezellen nachweisbar sind oder vollständig zerstört wurden (Kompetenznetz Leukämie 2018; NCCN 2018). Die Feststellung des MRD-Status gehört in Deutschland mittlerweile zum Versorgungsstandard bei der Therapie der ALL (DGHO 2018).

Die Patienten der Studie MT103-203 (BLAST) wiesen eine sehr hohe Ansprechrate auf die Therapie mit Blinatumomab auf. Bereits zum Ende des 1. Zyklus erreichten 77,9 % der Patienten eine komplette MRD-Remission, was mit einer deutlich verbesserten Prognose und einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht (Berry et al. 2017) Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen der Pilotstudie MT103-202, in der mit etwa 88 % eine noch höhere Ansprechrate auf die Therapie mit Blinatumomab beobachtet wurde.

Patienten der Studie MT103-203 (BLAST) erreichten die komplette MRD-Remission nicht nur rasch (MW = 29,6 Tage; Median = 29 Tage), sondern auch dauerhaft. Insgesamt blieben 40 % der Patienten (34/85) ohne Ereignis, die mediane Dauer der kompletten MRD-Remission betrug knapp 1,5 Jahre (17,9 Monate). Die langanhaltende Dauer der kompletten MRD-Remission bedeutet gleichzeitig, dass jene Patienten ein Leben ohne jegliches Anzeichen eines Rezidivs und damit keiner Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität führen konnten (Health Quality Ontario et al. 2016).

Die langanhaltende Wirkung und hohe Rate der komplette MRD-Remission steht zudem in einem starken Zusammenhang mit dem OS (vgl. Landmarkanalyse, Abschnitt 4.3.2.3.3.2) und

unterstützt somit zusätzlich die Ergebnisse des in der Kategorie Mortalität bewerteten Endpunkts.

*Morbidität (Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 und dem EQ-5D Fragebogen)*

#### *EORTC QLQ-C30*

Als Hauptanalyse wurde die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen untersucht.

Eine Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten zu verschiedenen Symptomen trat mit Ausnahme von Fatigue, was etwa die Hälfte der Patienten betraf, trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung bei deutlich weniger als der Hälfte der mit Blinatumomab behandelten Patienten auf (vgl. Tabelle 4-45). Angesichts der MRD-Ansprechrates von 78 % ist davon auszugehen, dass bei den 22 % der Patienten eine Verschlechterung auftrat, die kein Ansprechen zeigten. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hingegen erfuhr – anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre – unter der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab keine Verschlechterung der Symptomlast.

Die Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) zu den Symptomskalen und Punktwerten der Einzelsymptome blieb während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Eine Verringerung des Scores geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, wobei eine Veränderung um mehr als 10 Punkte als klinisch relevant gilt. Insgesamt zeigen 4 Subskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit) eine konstante Verbesserung, mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Appetitlosigkeit im Laufe der Behandlung. Bei den anderen 4 Subskalen (Schmerz, Insomnie, Obstipation, Diarrhö) gab es nur geringfügige, klinisch nicht relevante Veränderungen.

Die Ergebnisse der unterstützenden Analyse zeigen, dass sich die per EORTC QLQ-C30 bewertete Symptomlast der Patienten ab Baseline in vielen der erfassten Skalen verbessert (vgl. Tabelle 4-48).

#### *EQ-5D*

Eine klinisch relevante Verschlechterung des EQ VAS trat trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung nur bei weniger als jedem dritten mit Blinatumomab behandelten Patienten auf (vgl. Tabelle 4-46). Angesichts der MRD-Ansprechrates von 78 % ist davon auszugehen, dass bei den 22 % der Patienten eine Verschlechterung auftrat, die kein Ansprechen zeigten. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hingegen erfuhr – anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre – unter der Behandlung mit Blinatumomab keine Verschlechterung der Symptomlast.

Bei der Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) auf der visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand (EQ VAS), auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einstufen, kam

es während der Behandlung mit Blinatumomab zu einer stetigen Verbesserung. In den Zyklen 3 und 4 war diese mit einer Veränderung um mehr als 7 Punkte klinisch relevant (vgl. Tabelle 4-48). Die 5 Dimensionen aus dem EQ-5D Fragebogen (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz / Körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit) blieben während der Behandlung mit Blinatumomab stabil.

#### *Fazit zur Morbidität*

Anhand der Auswertung des tiefen Ansprechens mittels der kompletten MRD-Remission und der teilweisen Verbesserung der Symptome wird aufgrund einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer Verringerung von schwerwiegenden Symptomen, der Nachweis für einen **geringen** Zusatznutzen bezogen auf die Nutzenkategorie Morbidität von Blinatumomab erbracht.

#### *Lebensqualität*

Bei der Mehrzahl der Patienten kam es trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung und anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre, während der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten (vgl. Tabelle 4-53).

Die Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) zum globalen Gesundheitszustand und den 5 Funktionsskalen sowie der Skala zu finanziellen Schwierigkeiten aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen blieb während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Eine Erhöhung des Scores geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, wobei eine Veränderung um mehr als 10 Punkte als klinisch relevant gilt. Insgesamt zeigen 3 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) sowie der allgemeine Gesundheitszustand eine konstante Verbesserung, die soziale Funktion verbesserte sich sogar in allen Zyklen klinisch relevant (vgl. Tabelle 4-54). Auf allen weiteren Skalen gab es nur geringfügige, klinisch nicht relevante Veränderungen.

Die Ergebnisse der unterstützenden Analyse zeigen, dass die per EORTC QLQ-C30 bewertete Lebensqualität der Patienten weitgehend stabil bleibt bzw. teilweise klinisch relevant verbessert.

Insgesamt ist anhand der Auswertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens **ein nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen nachweisbar.

#### *Sicherheit*

Die Sicherheit von Blinatumomab wurde anhand der Studie MT103-203 (BLAST) sowie MT103-202 unter Zugrundelegung des FAS bewertet. Das Nebenwirkungsprofil von Blinatumomab entsprach dem aus früheren Studien mit Blinatumomab.

Bei allen Patienten (100 %) im FAS der Studien MT103-203 (BLAST) sowie MT103-202 trat mindestens ein UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf (vgl. Tabelle 4-57). Therapiebedingte („treatment-related“) UE traten bei einer Behandlung mit Blinatumomab in Studie MT103-202 (BLAST) bei 96,6 % der Patienten auf (Studie MT103-202: 100 %).

Bei 61,2 % der Patienten in Studie MT103-203 (BLAST) traten UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTCAE auf (Studie MT103-202: 81,0 %). Therapiebedingte UE von mindestens Grad 3 CTCAE traten in Studie MT103-203 (BLAST) bei 51,7 % der Patienten auf, SUE bei 62,9 % der Patienten, therapiebedingte SUE bei 51,7 %.

Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Therapiebeginn lagen unter Blinatumomab in der Studie MT103-203 (BLAST) bei 17,2 % (20/116) (vgl. Tabelle 4-57), in Studie MT103-202 erfolgte bei zwei Patienten (2/21) ein Therapieabbruch aufgrund von einem UE nach Therapiebeginn.

Die Rate der Todesfälle in Folge eines UE nach Therapiebeginn in Studie MT103-203 (BLAST) betrug 1,7 % (2/116) (vgl. Tabelle 4-57). In der Studie MT103-202 trat hingegen kein Todesfall aufgrund eines UE nach Therapiebeginn ein. Nur bei einem Patienten (0,9 %) der Studie MT103-203 (BLAST) kam es zu einem therapiebedingten Todesfall.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (einschließlich neurologischer Ereignisse) war im ersten Zyklus am höchsten und nahm im Verlauf der anschließenden Zyklen ab. Trotz der Anwendung einer höheren Anfangsdosis traten in Studie MT103-203 (BLAST) Zytopenien, auch des Grads 3/4, seltener auf als in vorhergehenden Studien zu Blinatumomab bei r/r ALL.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bei der Behandlung mit Blinatumomab sind insbesondere neurologische Ereignisse und ein Zytokinfreisetzungssyndrom. Bei den neurologischen Ereignissen in Studie MT103-203 (BLAST) handelte es sich größtenteils um Ereignisse des Grads 1/2. Bei Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zu Behandlungsunterbrechungen führten, klangen die meisten Ereignisse nach Stopp der Infusion von Blinatumomab, welches im Serum eine Halbwertszeit von ca. zwei Stunden aufweist, rasch ab. Bei 12 Patienten (10 %) traten neurologische Ereignisse vom Schweregrad 3 auf, bei drei Patienten (3 %) vom Grad 4. Die meisten Patienten mit neurologischen Grad-3/4-Ereignissen nahmen die Behandlung mit Blinatumomab nach Abklingen des Ereignisses wieder auf. Nur bei vier Patienten (3 %) wurde in Studie MT103-203 (BLAST), bei Patienten mit MRD und somit geringer Tumorlast, ein Zytokinfreisetzungssyndrom beobachtet (jeweils zwei Patienten mit Grad 1 bzw. Grad 3), jeweils im 1. Zyklus. Es gab keine Todesfälle im Zusammenhang mit neurologischen Ereignissen oder dem Zytokinfreisetzungssyndrom.

Das Nebenwirkungsprofil von Blinatumomab entsprach dem aus früheren Studien mit Blinatumomab. Aus klinischer Sicht weist die Immuntherapie mit Blinatumomab, wie dies bereits auch in der randomisierten Studie 00103311 (TOWER) gezeigt wurde, eine deutlich bessere Verträglichkeit als eine Poly-Chemotherapie auf.

Insgesamt ist **kein zusätzlicher Schaden** durch Blinatumomab belegt.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die ALL bei Erwachsenen betrifft Personen im erwerbsfähigen Alter, das mediane Alter bei Diagnose liegt bei ca. 40 – 50 Jahren. In Deutschland werden die verlorenen Lebensjahre aufgrund von ALL bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr Jahre als bei den meisten anderen Krebserkrankungen.

Patienten, die unter Poly-Chemotherapie zwar eine komplette Remission erreichen, bei denen aber noch eine MRD nachweisbar ist, haben eine sehr schlechte Prognose bei Fortführung der Poly-Chemotherapie, da eine Persistenz oder das Wiederauftreten einer MRD die Resistenz der Erkrankung gegenüber einer Poly-Chemotherapie aufzeigt. Eine MRD-Negativität hingegen ist einer 72 %-igen Reduktion des Sterberisikos verbunden; nach zehn Jahren leben noch 60 % der erwachsenen Patienten ohne MRD, verglichen mit nur 15 % der Patienten mit MRD.

Blinatumomab, ein BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist der erste innovative Wirkstoff für Patienten mit Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer ALL, der in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Für Erwachsene mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % ist Blinatumomab das erste und einzige in dieser Indikation zugelassene Arzneimittel.

Eine MRD ist gemäß nationaler und internationaler Leitlinien der ungünstigste Prognosefaktor bei der ALL des Erwachsenen. Die DGHO-Leitlinie zur ALL empfiehlt seit Februar 2018 eine Therapieumstellung und den Einsatz zielgerichteter Therapien wie Blinatumomab (DGHO 2018). Mit Blinatumomab ist es nun möglich, diesen schwer zu behandelnden Patienten eine neue und wirksame Therapieoption anzubieten und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung zu geben. Somit trägt Blinatumomab erheblich dazu bei, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser zwar seltenen, aber äußerst aggressiven malignen Erkrankung zu decken.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL daher als **beträchtlich** einzustufen.

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

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation, für die bislang keine zugelassene Behandlungsoption existiert.
- Signifikante Verlängerung der Überlebenszeit um mehr als 20 Monate unter Blinatumomab gegenüber einer Poly-Chemotherapie (Median: 38,4 Monate vs. 17,6 Monate), sowie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 34 % (HR 0,66 [0,46; 0,95]). Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt 45 % unter Blinatumomab, gegenüber nur 33 % unter einer Poly-Chemotherapie.

- Die große Mehrzahl der Patienten (77,9 %) erreichte mit nur einem Zyklus Blinatumomab eine komplette MRD-Remission.
- Jeder zweite Patient, der eine komplette MRD-Remission erzielte, überlebte langfristig. Nach ca. 4 Jahren erreicht die Überlebenskurve ein Plateau; diese Patienten haben eine hohe Chance, weiterhin rezidivfrei zu bleiben bzw. geheilt zu sein.
- Die Patienten mit kompletter MRD-Remission wiesen ein signifikant längeres OS (43,1 vs. 10,5 Monate;  $p=0,0006$ ) auf als Patienten ohne komplette MRD-Remission. Dies entspricht einer Vervierfachung des medianen OS bzw. einem Überlebensvorteil von mehr als 2½ Jahren bei Patienten, die unter Blinatumomab eine komplette MRD-Remission erreichten.
- Blinatumomab zeigt insgesamt eine gute Verträglichkeit. Das Sicherheitsprofil ist konsistent zu dem aus vorigen Studien mit Blinatumomab und ist einer Poly-Chemotherapie deutlich überlegen.
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: insgesamt 56 der eingeschlossenen Patienten (48 %) in Studie MT103-203 (BLAST) stammen aus Deutschland, in der Studie MT103-202 kamen sogar alle der teilnehmenden Zentren aus Deutschland.

Bei der MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. MRD ist der wichtigste unabhängige negative prognostische Faktor in Bezug auf die Überlebens- und Rückfallwahrscheinlichkeit bei der ALL. Patienten in hämatologischer CR mit MRD haben ein höheres Rückfallrisiko, ein erhöhtes Risiko für eine erfolglose allogene SZT und eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne MRD. Mit Blinatumomab steht den betroffenen MRD-positiven Patienten eine wirksame immunonkologische Therapieoption zur Verfügung, die ihr Überleben verlängert, die Erkrankung spürbar lindert und ihre Chance auf Heilung im Vergleich zur bisherigen Salvage-Chemotherapie beträchtlich erhöht.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten von zwei einarmigen, offenen Phase II Studien sowie einer retrospektiven Kohortenstudie (*Studientypen*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

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

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>1</b> <b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen 2019)
<b>2</b> <b>Intervention</b>	Blinatumomab 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag (entspricht bei Erwachsenen 28 µg/Tag bei einer Körperoberfläche von 1,89 m <sup>2</sup> (Statistisches Bundesamt 2013))	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation
<b>3</b> <b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO nicht vorgelegt werden (G-BA 2018)
<b>4</b> <b>Endpunkte</b>	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerfO (G-BA 2018)



Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Keine Vorgaben bezüglich der Studiendauer durch EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) oder durch medizinische Leitlinien in der Indikation (DGHO; EMA 2012c; NCCN 2018)
6	Studientyp	Keine Einschränkung	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder ohne Vollständigkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallserien, tier-experimentelle Studien, oder</li> <li>• laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse</li> </ul>	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (G-BA 2018)
7	Publikationstyp	Vollpublikation	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	Publikationssprache	Deutsch und/oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache	

ALL: Akute lymphatische Leukämie; µg: Mikrogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; MRD<sup>+</sup>: positive minimale Resterkrankung; Ph<sup>-</sup>: Philadelphia-Chromosom negativ; r/r: rezidiert / refraktär; z. B.: zum Beispiel

Das Einschlusskriterium für die **Patientenpopulation** bildet die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Blinatumomab ab (Amgen 2019). Die zugelassene Dosierung von Blinatumomab wird anhand des Einschlusskriteriums zur **Intervention** abgebildet (Amgen 2019). Das Einschlusskriterium für die **Vergleichstherapie** wird nicht eingeschränkt, da der Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT bei Orphan Drugs nicht vorgelegt werden muss (G-BA 2018). Das Einschlusskriterium zu den **Endpunkten** bezieht sich auf Studien, in denen mindestens einer der relevanten Endpunkte zur Auswertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab untersucht worden ist. Für die **Studiendauer** wurde das Einschlusskriterium nicht eingeschränkt, da es keine Vorgaben bezüglich der Studiendauer durch die EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) (EMA 2016b) als auch durch andere medizinische Leitlinien in der Indikation gibt (DGHO 2018; NCCN 2018). Anhand des Einschlusskriteriums zum **Studientyp** werden keine Einschränkungen vorgenommen. Unter dem Einschlusskriterium zum **Publikationstyp** werden nur Vollpublikationen eingeschlossen, sodass Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen ausgeschlossen werden. Mit dem Einschlusskriterium zur **Publikationssprache** werden Publikationen in deutscher und/oder englischer Sprache eingeschlossen, während über das Ausschlusskriterium Publikationen in anderen Sprachen ausgeschlossen werden.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools erfolgte am 27.11.2018 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 am 29.11.2018 und am 14.12.2018 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 wie auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß den 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 Studien 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) (Item 1 bis 22). Die TREND-Checkliste sowie 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.

<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.

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

### Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien

Folgende Patientencharakteristika der Studien MT103-203 (BLAST), MT103-202 und 20120148 werden im vorliegenden Dossier dargestellt (siehe Tabelle 4-D).

Tabelle 4-D: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien

Patientencharakteristika	Studie		
	MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
<i>Demografische Charakteristika</i>			
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>
Alter (Jahre) <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 bis 34</li> <li>• 35 bis 54</li> <li>• 55 bis 64</li> <li>• ≥ 65</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 bis 34</li> <li>• 35 bis 54</li> <li>• 55 bis 64</li> <li>• ≥ 65</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 bis 30</li> <li>• 31 bis 40</li> <li>• 41 bis 50</li> <li>• 51 bis 60</li> <li>• 61 bis 70</li> <li>• &gt; 70</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median</li> <li>• Minimum, Maximum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median</li> <li>• Minimum, Maximum</li> </ul>	—
Ethnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiß</li> <li>• Asiatisch</li> <li>• Andere</li> <li>• Unbekannt</li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiß</li> </ul>
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>			
Jahr der Erstdiagnose	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2000 bis 2004</li> <li>• 2005 bis 2010</li> <li>• 2010 oder später</li> </ul>	—
Ph-Chromosom-Status / t(9;22) / bcr/abl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ph<sup>+</sup></li> <li>• Ph<sup>-</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ph<sup>+</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ph<sup>+</sup></li> </ul>
t(4;11) Translokation und / oder MLL AF4+ ALL,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> <li>• Unbekannt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> <li>• Andere</li> <li>• Unbekannt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> </ul>
CD19 Status	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positiv</li> <li>• Negativ</li> <li>• Unbekannt</li> </ul>	—	—

Patientencharakteristika	Studie		
	MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
MRD-Level	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 10^{-1}</math> und <math>&lt; 1</math></li> <li>• <math>\geq 10^{-2}</math> und <math>&lt; 10^{-1}</math></li> <li>• <math>\geq 10^{-3}</math> und <math>&lt; 10^{-2}</math></li> <li>• <math>&lt; 10^{-3}</math></li> <li>• Unter dem LLOQ</li> <li>• Unbekannt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 10^{-0}</math></li> <li>• <math>\geq 10^{-1}</math> bis <math>&lt; 10^{-0}</math></li> <li>• <math>\geq 10^{-2}</math> bis <math>&lt; 10^{-1}</math></li> <li>• <math>\geq 10^{-3}</math> bis <math>&lt; 10^{-2}</math></li> <li>• <math>\geq 10^{-4}</math> bis <math>&lt; 10^{-3}</math></li> <li>• Fehlend</li> </ul>	—
MRD-Status <sup>b</sup>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• molekulares Versagen</li> <li>• molekulares Rezidiv</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• molekulares Versagen</li> <li>• molekulares Rezidiv</li> </ul>
Rezidivhistorie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste komplette Remission</li> <li>• Zweite komplette Remission</li> <li>• Dritte komplette Remission</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste komplette Remission</li> <li>• Zweite komplette Remission</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste komplette Remission</li> <li>• Zweite komplette Remission</li> </ul>
<p>a: In der Studie 20120148 erfasst als Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose; b: Molekulares Versagen: Patienten, die vor der Behandlung mit Blinatumomab zu keinem Zeitpunkt die MRD-Negativität erreicht haben; Molekulares Rezidiv: Patienten, die vor der Behandlung mit Blinatumomab erneut MRD-Positiv geworden sind, nachdem die MRD-Negativität bereits erreicht wurde  —: Charakteristika nicht erfasst;  GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto; GMALL: German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; GRAAL: Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; LLOQ: lower limit of quantification (normalerweise <math>10^{-4}</math>); MRD: Minimale Resterkrankung; NILG: Northern Italy Leukemia Group; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PETHEMA: Programa Español de Tratamientos en Hematología; Ph: Philadelphia-Chromosom; UKALL: UK NCRI Adult ALL Subgroup, UK National Cancer Research Institute Adult ALL Subgroup; <math>\mu</math>l: Mikroliter  Quelle: (Amgen 2013, 2014c, 2016)</p>			

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist im Abschnitt 4.3.2.2.2 dargestellt.

Für die Bewertung der Ergebnisse wurden die Studien MT103-203 (BLAST), MT103-202 sowie 20120148 eingeschlossen. Im Folgenden wird die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte der jeweiligen Studie dargestellt.

### **Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte der Studien MT103-203 (BLAST), MT103-202 und 20120148 (Amgen 2013, 2014c, 2016)**

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



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

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
Gesamtüberleben (OS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> <li>• 20120148</li> </ul>			
<i>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> <li>• 20120148</li> <li>• MT103-202</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> <li>• 20120148</li> <li>• MT103-202</li> </ul>		
Komplette MRD-Remission		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> <li>• MT103-202</li> </ul>		
<i>Dauer der kompletten MRD-Remission</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
<i>MRD-Level</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
Morbidität (Symptome)				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
<i>Mittlere Veränderung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
<i>Mittlere Veränderung der Symptome und des EQ-VAS aus dem EQ-5D Fragebogen ab Baseline</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
Lebensqualität				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen			<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>	
<i>Mittlere Veränderung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline</i>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>	
Sicherheitsrelevante Endpunkte				<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> <li>• MT103-202</li> </ul>
<p>alloHSZT: Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30; hRFS: hämatologisches rezidivfreies Überleben; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben Quelle: (Amgen 2013, 2014c, 2016)</p>				

## **Gesamtüberleben (OS)**

### ***a. Patientenrelevanz***

#### *Gesamtüberleben (OS)*

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

#### *Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)*

Zur Beschreibung der Zeit, die der Patient ohne Krankheit bzw. Krankheitsprogression verbringt, existieren unterschiedliche Begrifflichkeiten in der medizinischen Fachliteratur wie z. B. krankheitsfreies Überleben (DFS), progressionsfreies Überleben (PFS) oder rezidivfreies Überleben (RFS), wobei das hämatologische rezidivfreie Überleben (hRFS) die Art des Rezidivs präzisiert. Diese Begrifflichkeiten werden weitgehend synonym verwendet (EMA 2012b; NCI 2016). Aus diesem Grund werden für die Begründung der Patientenrelevanz des Endpunkts hRFS in diesem Abschnitt Quellen herangezogen, die sich auf das häufiger verwendete PFS beziehen. Wie aus einer Vielzahl an vorangegangenen Entscheidungen des G-BA deutlich geworden ist, herrschen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunkts hRFS „unterschiedliche Auffassungen“ innerhalb des G-BA (G-BA 2017b, 2017c, 2017d). Dem gegenüber steht eine Reihe von Argumenten, die die Relevanz des Endpunkts für den Patienten betonen.

Dies zeigt sich beispielsweise anhand der Einschätzung von internationalen und europäischen Zulassungsbehörden sowie durch die Einschätzung der DGHO, die den hohen Stellenwert des PFS in der Onkologie betonen (DGHO 2010; EMA 2012a, 2012c; FDA 2007). In der Vergangenheit wurde dabei wiederholt von Prof. Dr. Wörmann, dem medizinischen Leiter der DGHO, die klinische Relevanz des Endpunkts in der mündlichen Anhörung zu verschiedenen Verfahren betont (G-BA 2015a, 2016a, 2016b).

Darüber hinaus zeigen Griebisch et al. anhand einer Datenauswertung von zwei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) eine Korrelation von PFS und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Griebisch et al. 2014; vfa 2017). Somit bedeutet ein längeres PFS für den Patienten eine längere Zeit mit besserer Lebensqualität. Laut IQWiG Methodenpapier 5.0 (IQWiG 2017) wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität dabei als patientenrelevante Zielgröße beschrieben. Anhand einer Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität können behandlungsbedingte Veränderungen festgestellt werden.

Weiterhin stellt die Prävention des Rezidivs die beste Strategie zur Gewährleistung des Überlebens von Patienten mit ALL dar (Fielding et al. 2007). Patienten mit einem lang anhaltenden hRFS haben somit potenziell bessere Chancen auf ein längeres OS im Vergleich zu Patienten mit einem Rezidiv. Dieser Befund deckt sich mit den Erkenntnissen aus anderen onkologischen Indikationen, die zeigen, dass ein frühes Rezidiv eine schlechte Krankheitsprognose für den Patienten zur Folge hat (Migkou et al. 2011). Zusätzlich gilt PFS auch als prognostischer Faktor für das OS (Félix et al. 2013).

Nicht zuletzt wurde die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS in mehreren Patientenpräferenzstudien untersucht (Mohamed et al. 2011; Mühlbacher und Bethge 2015; Wong et al. 2012). Über die Studien hinweg zeigt sich, dass PFS von den Patienten als wichtigster Faktor eingestuft wird. Auch die vom IQWiG geäußerte Kritik an der Studie von Mühlbacher und Bethge bezüglich der Vernachlässigung von OS als patientenrelevantes Attribut ist nur teilweise gerechtfertigt, da die Rangordnung der Attribute in dem Discrete-Choice Experiment trotz Vernachlässigung des OS weiterhin bestehen bleibt. Somit würde die Aufnahme des OS vermutlich dazu führen, dass OS im paarweisen Vergleich mit PFS präferiert wird, wobei PFS unverändert vor anderen patientenrelevanten Symptomen wie Diarrhö oder Übelkeit und Erbrechen von den Patienten bevorzugt bleiben würde.

Zusammenfassend wird das hRFS unter Berücksichtigung der bisherigen Positionierung des G-BA und obgleich der Argumente für die Patientenrelevanz des Endpunkts als unterstützender Endpunkt für das OS dargestellt.

### ***b. Operationalisierung***

#### *Gesamtüberleben (OS)*

Der Endpunkt OS wird in der Studie MT103-203 (BLAST) und 20120148 untersucht. Zusätzlich wurde das OS der Studie MT103-203 (BLAST) mit dem OS der Studie 20120148 anhand von Propensity Score Matching (PSM) verglichen. Somit kann der Behandlungseffekt von Blinatumomab auf das OS im Vergleich zur Poly-Chemotherapie analysiert werden.

In der Studie MT103-203 (BLAST) beschreibt OS den Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab im ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren.

Zusätzlich wurde in der Studie MT103-203 (BLAST) eine Landmark-Analyse durchgeführt, anhand derer folgende zentrale Forschungsfrage beantwortet werden sollte:

#### **Forschungsfrage: Besteht eine Abhängigkeit zwischen dem OS der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden und dem MRD-Ansprechen der Patienten?**

Zu diesem Zweck wurde eine Landmark-Analyse zu Tag 45 durchgeführt. Dabei wurde das OS von Patienten untersucht, die eine komplette MRD-Remission nach Zyklus 1 erreicht hatten im Vergleich zu Patienten, die keine komplette MRD-Remission nach Zyklus 1 erreicht hatten. Patienten, die vor dem Zeitpunkt der Landmark-Analyse verstorben sind oder die zensiert worden sind, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der Landmark-Analyse wurden in Abhängigkeit davon stratifiziert, ob sie eine komplette MRD-Remission erreicht hatten oder nicht.

In der retrospektiven Kohortenstudie 20120148 beschreibt OS den Zeitraum ab der ersten Bestimmung der MRD zu Baseline nach der ersten kompletten Remission des Patienten bis zum Tod jeglicher Ursache. Vor der ersten kompletten Remission mussten die Patienten mindestens drei Poly-Chemotherapie-Blöcke erhalten haben. Patienten, bei denen das Ereignis

Tod nicht aufgetreten ist, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.

Das OS der Studien MT103-203 (BLAST) und 20120148 sowie die Landmark-Analyse der Studie MT103-203 (BLAST) wurde zu zwei Datenschnitten ausgewertet. Der erste Datenschnitt bezieht sich auf den 05.08.2015 (MT103 203) / 28.05.2015 (20120148) während der zweite Datenschnitt (Langzeitdaten) sich auf den 01.06.2017 bezieht.

#### *Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)*

Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS) wird als unterstützender Endpunkt zu OS dargestellt. Der Endpunkt wird in der Studie MT103-203 (BLAST), der Kohortenstudie 20120148 sowie in der Studie MT103-202 untersucht. Zusätzlich wird das hRFS der Studie MT103-203 (BLAST) mit dem hRFS der Studie 20120148 anhand von PSM verglichen. Somit kann der Behandlungseffekt von Blinatumomab auf das hRFS im Vergleich zur Poly-Chemotherapie analysiert werden.

In der Studie MT103-203 (BLAST) beschreibt hRFS den Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab im ersten Behandlungszyklus bis zum frühesten Eintreten eines Ereignisses:

- Hämatologisches Rezidiv, definiert als Nachweis von  $> 5\%$  Leukämiezellen im Knochenmark der Patienten, gemessen per Zytologie, Mikroskopie, oder der Anwesenheit von zirkulierenden leukämischen Blasten ( $> 1\%$ ), oder
- Extramedulläres Rezidiv, definiert als leukämische Infiltration der Cerebrospinalflüssigkeit nach zytologischer oder klinischer Diagnose, oder Infiltration anderer Organe (z.B. Hoden), oder
- Sekundäre Leukämie oder
- Tod jeglicher Ursache.

Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab aufgrund einer rezidivierenden oder persistierenden MRD oder jeglichem anderen Grund eine Poly-Chemotherapie oder eine alloHSZT vor dem Eintreten eines der oben definierten Ereignisse erhalten haben, wurden zu dem Zeitpunkt des Poly-Chemotherapiebeginns oder der alloHSZT zensiert. Patienten ohne Ereignis wurden zu dem Zeitpunkt der letzten hämatologischen Untersuchung zensiert.

In der retrospektiven Kohortenstudie 20120148 beschreibt hRFS den Zeitraum ab der ersten Bestimmung der MRD zu Baseline nach der ersten kompletten Remission des Patienten bis zum hämatologischen Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache. Vor der ersten kompletten Remission mussten die Patienten mindestens drei Poly-Chemotherapie-Blöcke erhalten haben. Patienten, die nicht rezidierten und die keine alloHSZT erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert. Patienten, die eine alloHSZT erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Das hämatologische Rezidiv ist definiert als eindeutiger Nachweis von  $> 5\%$  Leukämiezellen im Knochenmark, bestimmt anhand von Zytologie, Mikroskopie, der Anwesenheit von zirkulierenden leukämischen Blasten oder extramedullärer Leukämie.

In der Studie MT103-202 beschreibt hRFS den Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab bis zum frühesten Eintreten eines Ereignisses:

- Hämatologisches Rezidiv, definiert als Nachweis von  $> 5\%$  Leukämiezellen im Knochenmark der Patienten oder
- Tod jeglicher Ursache

Patienten ohne ein Ereignis wurden zu dem letzten verfügbaren Datum der Knochenmarkentnahme zensiert.

Das hRFS der Studien MT103-203 (BLAST) und 20120148 wurde zu zwei Datenschnitten ausgewertet. Der erste Datenschnitt bezieht sich auf den 05.08.2015 (MT103 203) / 28.05.2015 (20120148) während der zweite Datenschnitt (Langzeitdaten) sich auf den 01.06.2017 bezieht.

### ***c. Validität***

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

## **Komplette MRD-Remission**

### ***a. Patientenrelevanz***

Die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge ist Versorgungsstandard und fester Bestandteil in der Therapie der ALL (Bergfelt et al. 2015; Brüggemann et al. 2012b; DGHO 2018; Gökbuget et al. 2004; NCCN 2018). Die Auswertung der MRD ist im Vergleich zu anderen Ansprechkriterien, wie z. B. der kompletten Remission (CR), sensitiver und ermöglicht eine Präzisierung der Vorhersagen, da noch eine Leukämiezelle unter 10.000 gesunden Knochenmarkzellen nachgewiesen werden kann. Die MRD-Remission ist zu jedem Zeitpunkt während und nach der Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor bei der Behandlung der ALL (Brüggemann und Kotrova 2017; Pui et al. 2015; Toubai et al. 2005) und gehört damit zu den Standard-Responsekriterien. Gleichzeitig wird die MRD-Remission gemäß Leitlinien zur Definition des Therapieansprechens herangezogen (DGHO 2018; Gaipa et al. 2013; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2018).

Die herausragende Bedeutung des MRD-Status wird in zahlreichen Veröffentlichungen zu Studien der GMALL und weiterer Studiengruppen unterstrichen, in denen verschiedene Patientengruppen berücksichtigt wurden. Diese Patientengruppen umfassen u.a. Patienten  $\geq 18$  Jahre mit B-Vorläufer ALL und kompletter hämatologischer Remission, erwachsene Patienten mit Ph<sup>-</sup> oder Ph<sup>+</sup> r/r B-Vorläufer ALL, Patienten mit Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer ALL von 15 bis 60 Jahren, Patienten bis 30 Jahre mit B-Vorläufer ALL oder andere Patientengruppen mit verschiedenen Formen der ALL (Borowitz et al. 2015; Brüggemann et al. 2012b; Gökbuget et al. 2012; Raff et al. 2007; Ribera et al. 2014; Short et al. 2016; Topp et al. 2012; van Dongen et al. 2015; Zugmaier et al. 2015). Insbesondere wird in den genannten Studien die

Patientenpopulation aus der hier vorliegenden Studie MT103-203 (BLAST) abgedeckt, womit von einer Übertragbarkeit der Patientenrelevanz der MRD-Remission ausgegangen werden kann. Eine MRD-Negativität spiegelt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes durch die Reduktion des Blastenanteils unter ein definiertes Level, folglich einer Normalisierung des peripheren Blutbildes und einer Heilung der hämatopoetischen Insuffizienz, wider (DGHO 2018). Die MRD-Remission kann gleichbedeutend als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Damit kommt es zu einer Abnahme von krankheitsspezifischen Symptomen (Cancer.Net 2016; DGHO 2018; EMA 2015; Herold 2016) wie den Fatigue-Symptomen und einer erhöhten Infektanfälligkeit. Daher ist auch die Dauer der MRD-Remission für den Patienten relevant, da der Patient während einer MRD-Remission weniger krankheitsspezifischen Symptomen ausgesetzt ist. Eine solche Verbesserung des Gesundheitszustandes geht mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hellstrom-Lindberg et al. 2003) einher und wird mit einer Verlängerung der Lebensdauer (Kantarjian et al. 2017; Ravandi et al. 2016; Ribera et al. 2014; Zugmaier et al. 2015) assoziiert. So konnten Gökbuget et al. bestätigen, dass Patienten mit einer MRD-Remission nach initialer Konsolidierungstherapie (Woche 16) eine signifikant höhere, nahezu verdoppelte Überlebenswahrscheinlichkeit hatten (80 % vs. 42 %;  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zu Patienten mit molekularem Versagen (Gökbuget et al. 2012). Somit wird nachgewiesen, dass auch bei ALL-Patienten, die sich in einer kompletten hämatologischen Remission befinden, die MRD-Remission einen wesentlichen prognostischen Faktor bezüglich des Überlebens darstellt (Berry et al. 2017; Kantarjian et al. 2017).

Sowohl die komplette MRD-Remission und deren Dauer als auch das MRD-Level stellen patientenrelevante Endpunkte dar, da der Rückgang der MRD das Ansprechen auf die Therapie widerspiegelt und damit zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands des Patienten führt.

### ***b. Operationalisierung***

#### *Komplette MRD-Remission*

In der Studie MT103-203 (BLAST) beschreibt die komplette MRD-Remission den Anteil der Patienten, die eine komplette MRD-Remission nach dem ersten Behandlungszyklus mit Blinatumomab erreicht haben. Die komplette MRD-Remission ist dabei definiert als Abwesenheit der messbaren MRD bestimmt anhand der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Mit dieser Methode können leukämiespezifische Umstellungen der Immunglobulin- oder TCR-Gene bis zu einem Niveau von  $10^{-5}$  Leukämiezellen quantifiziert werden (Brüggemann et al. 2012b). Der Endpunkt wurde weiterhin im Behandlungszyklus 2, 3 und 4 erhoben. Dagegen wurde ein MRD-Rezidiv definiert als erneutes Auftreten von individuellen Rearrangements der Immunglobulin- oder TCR-Gene unter der Quantifizierungsgrenze (LLOQ). Dies entspricht  $\geq 10^{-4}$  Leukämiezellen.

In der Studie MT103-202 beschreibt die MRD-Remission die Abwesenheit von individuellen Rearrangements der Immunglobulin- oder TCR-Gene unterhalb des unteren Limits der Quantifizierung ( $10^{-4}$  Leukämiezellen) gemessen anhand von PCR, und / oder kein Nachweis des bcr/abl Gens (Ph<sup>+</sup>) und / oder kein Nachweis des t[4;11] Chromosoms. Der Endpunkt wurde in den Behandlungszyklen 1, 2, 3 und 4 erhoben.

### *Zeit bis zur kompletten MRD-Remission*

In der Studie MT103-203 (BLAST) beschreibt die Zeit bis zur kompletten MRD-Remission die Zeit in Tagen, in der Patienten eine komplette MRD-Remission erreicht haben. Die komplette MRD-Remission ist dabei definiert als Abwesenheit der messbaren MRD bestimmt anhand der PCR.

### *Dauer der kompletten MRD-Remission*

In der Studie MT103-203 (BLAST) beschreibt die Dauer der kompletten MRD-Remission den Zeitraum ab dem Erreichen der MRD-Remission nach dem Behandlungszyklus 1 bis zum MRD-Rezidiv oder hämatologischen Rezidiv oder bis zum Zeitpunkt, zu dem die MRD-Negativität zuletzt bestätigt wurde. Das MRD-Rezidiv ist dabei definiert als erneutes Auftreten von individuellen Rearrangements der Immunglobulin- oder TCR-Gene über der Quantifizierungsgrenze (LLOQ). Dies entspricht  $\geq 10^{-4}$  Leukämiezellen. Das hämatologische Rezidiv ist definiert als Nachweis von  $> 5\%$  Leukämiezellen im Knochenmark der Patienten gemessen per Zytologie oder Mikroskopie, sowie durch Zirkulation leukämischer Blasten oder extramedullärer Leukämie.

Die Dauer der kompletten MRD-Remission der Studie MT103-203 (BLAST) wurde zu zwei Datenschnitten ausgewertet. Der erste Datenschnitt bezieht sich auf den 05.08.2015 während der zweite Datenschnitt (Langzeitdaten) sich auf den 01.06.2017 bezieht.

### *MRD-Level*

In der Studie MT103-203 (BLAST) beschreibt das MRD-Level eine deskriptive Auswertung des quantitativen MRD-Levels der Patienten. Der Endpunkt wurde zu allen vordefinierten Zeitpunkten, zu denen eine MRD-Untersuchung durchgeführt wurde, ausgewertet. Diese Auswertung fand nach Behandlungszyklus 1, 2, 3 und 4 sowie alle drei Monate innerhalb des ersten Jahres und alle sechs Monate innerhalb des zweiten Jahres nach Behandlungsbeginn mit Blinatumomab statt.

### ***c. Validität***

Die Auswertung der MRD erfolgte gemäß der Empfehlung der GMALL und den Leitlinien der DGHO und NCCN durch die PCR in einem zentralen Referenzlabor (DGHO 2018; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2018). Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist als valide zu betrachten.

## **Morbidität**

### ***a. Patientenrelevanz***

Dem IQWiG folgend ist die Morbidität eine direkt patientenrelevante Zielgröße für die Progression der Erkrankung (IQWiG 2017). Morbidität wurde in der Studie MT103-203 (BLAST) über die Symptome mittels der patientenberichteten Endpunkte (Patient

Reported Outcomes, PRO) erfasst. Da PRO direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten widerspiegeln (EMA 2016a), sind sie unmittelbar als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten (G-BA 2012, 2015b, 2015d).

### ***b. Operationalisierung***

In der Studie MT103-203 (BLAST) wurde der Endpunkt Morbidität mit Hilfe des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und mit Hilfe des EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) Fragebogens erhoben.

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

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

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

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

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



*Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome und der EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen (Responderanalyse)*

Der EQ-5D-Fragebogen umfasst den deskriptiven EQ-5D und die EQ visuelle Analogskala (EQ VAS). In dem deskriptiven EQ-5D sind die folgenden fünf Dimensionen erfasst:

- Mobilität
- Selbstversorgung
- Allgemeine Tätigkeiten
- Schmerz / Körperliche Beschwerden
- Angst / Niedergeschlagenheit

Die fünf Dimensionen sind nach der Likert-Skala mit den Antwortmöglichkeiten 1 bis 3 skaliert (1 = Keine Probleme, 2 = Wenige Probleme, 3 = Extreme Probleme). Die EQ VAS besteht aus einer vertikalen visuellen Analogskala, um den derzeitigen Gesundheitszustand des Patienten auf einer Skala von 0 = schlechtestmöglicher Gesundheitszustand bis 100 = bestmöglicher Gesundheitszustand zu bewerten.

Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum zwischen Baseline und dem Eintreten einer Erhöhung des Scores um sieben Punkte.

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

Zusätzlich zur Responderanalyse wurden die Veränderungen ab Baseline bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens für vier Behandlungszyklen dargestellt.

*Mittlere Veränderung der Symptome und der EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen ab Baseline*

Zusätzlich zur Responderanalyse wurden die Veränderungen ab Baseline bei den Symptomskalen und der VAS des EQ-5D Fragebogens für vier Behandlungszyklen dargestellt.

Die Erhebung der Morbidität mithilfe beider Fragebögen fand zu Baseline und am Ende von jedem Behandlungszyklus (Tag 29 ± 1 Tag) statt. Zusätzlich wurden beide Fragebögen bei der Nachbeobachtung in Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24 erhoben. Die Erhebung der Morbidität wurde mit den gleichen Fragebögen wie zur Lebensqualitätserhebung abgedeckt.

*Rücklaufquoten*

Grundsätzlich ergeben sich die Rücklaufquoten aus der Anzahl der Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch den Nenner (N). Die Berechnung der Rücklaufquoten wird dabei anhand von drei unterschiedlichen Methoden dargestellt, in denen unterschiedliche Kriterien für die Definition des Nenners (N) herangezogen werden:

1.  $N = \text{FAS} = 116$
2.  $N = \text{FAS} - \text{Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt bereits verstorben waren}$

3. N = FAS – Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen bzw. denen der Fragebogen im Rahmen der Studie zur Beantwortung vorgelegt wurde

Die Rücklaufquoten wurden für die jeweiligen Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen sowie für die fünf Dimensionen und EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen berechnet und werden in Kapitel 4.3.2.3.3 dieses Moduls detailliert dargestellt.

### ***c. Validität***

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist eines der am häufigsten verwendeten Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten. Die Validität des EORTC QLQ-C30 ist im AMNOG Verfahren anerkannt und fußt auf einer umfassenden Evidenz zur Entwicklung sowie zur psychometrischen Qualität des Fragebogens (EMA 2016a; G-BA 2012, 2013b, 2017a; IQWiG 2013; van Dongen-Leunis et al. 2016). Der als klinisch relevant angesehene Schwellenwert (Minimally Important Difference, MID) von zehn Punkten wurde spezifisch für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen abgeleitet (Cocks et al. 2011; Fung et al. 2013; King 1996; Osoba et al. 1998; Zikos et al. 2012) und in zurückliegenden Nutzenbewertungen anerkannt (G-BA 2012, 2013b) sowie in klinischen Studien herangezogen (Aaronson, N. K. et al. 1993; Mehta et al. 2012).

Des Weiteren wurde die Morbidität anhand des standardisierten und generischen EQ-5D Fragebogens erhoben. Dieses Messinstrument ist in einer Vielzahl von Indikationen allgemein als validiert anerkannt, darunter auch in der ALL (van Dongen-Leunis et al. 2016). Die MID von sieben Punkten wurde explizit für den EQ-5D als klinisch relevanter Schwellenwert abgeleitet (Pickard et al. 2007).

## **Lebensqualität**

### ***a. Patientenrelevanz***

Dem IQWiG folgend ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) eine direkt patientenrelevante Zielgröße für die Progression der Erkrankung (IQWiG 2017). Lebensqualität wurde in der Studie MT103-203 (BLAST) ebenfalls mittels der vorab beschriebenen PRO erfasst. Da PRO direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast und Lebensqualität des Patienten widerspiegeln (Bullinger und Schmidt 2006), sind sie unmittelbar als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten.

### ***b. Operationalisierung***

In der Studie MT103-203 (BLAST) wurde der Endpunkt Lebensqualität mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

### ***Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität (Responderanalyse)***

Der Endpunkt Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen

Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten. Für die Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde der allgemeine Gesundheitszustand und die folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens herangezogen:

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

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

Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum zwischen Baseline und dem Eintreten einer Abnahme des Scores um zehn Punkte.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens fand zu Baseline und am Ende von jedem Behandlungszyklus (Tag  $29 \pm 1$  Tag) statt. Zusätzlich wurde der Fragebogen bei der Nachbeobachtung in Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24 erhoben. Die Erhebung der Lebensqualität wurde mit dem gleichen Fragebogen wie zur Symptomerhebung abgedeckt.

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

Zusätzlich zur Responderanalyse wurden die Veränderungen ab Baseline bei den Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens für vier Behandlungszyklen dargestellt.

#### *Rücklaufquoten*

Die Berechnung der Rücklaufquoten wird ebenfalls anhand von drei unterschiedlichen Methoden dargestellt, in denen der Nenner (N) variiert wird:

1.  $N = \text{FAS} = 116$
2.  $N = \text{FAS} - \text{Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt bereits verstorben waren}$
3.  $N = \text{FAS} - \text{Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen bzw. denen der Fragebogen im Rahmen der Studie zur Beantwortung vorgelegt wurde}$

Die Rücklaufquoten wurden für den allgemeinen Gesundheitszustand und die jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens berechnet und werden in Kapitel 4.3.2.3.3.4 dieses Moduls detailliert dargestellt.

### c. *Validität*

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

## Sicherheitsrelevante Endpunkte

### a. *Patientenrelevanz*

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA und AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (BMG 2014; G-BA 2018).

### b. *Operationalisierung*

In der Studie MT103-203 (BLAST) wurden die UE entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 eingruppiert und mittels des medizinischen Wörterbuchs für Regulierungstätigkeiten im Arzneimittelbereich (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Wörterbuch Version 18.0 kodiert. UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab aufgetreten sind, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder dem Ende der Kernstudie (EoCS) (je nachdem, was später stattfand) dokumentiert. Diese werden als UE nach Therapiebeginn bezeichnet. UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab aufgetreten sind und die vom Prüfarzt als therapiebedingt eingestuft worden sind, wurden als therapiebedingte UE bezeichnet. Die UE von besonderem Interesse wurden nach der Definition der Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) beschrieben. Die Auswahl der dargestellten UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation sowie den therapiespezifischen UE und werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

In der Studie MT103-202 wurden die UE entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 erfasst und mittels des medizinischen Wörterbuchs für Regulierungstätigkeiten im Arzneimittelbereich (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Wörterbuch Version 11.0 kodiert. UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab aufgetreten sind und die vom Prüfarzt als therapiebedingt eingestuft worden

sind, wurden als therapiebedingte UE bezeichnet. Die UE von besonderem Interesse wurden nach der Definition der Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) beschrieben. Die Auswahl der dargestellten UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation sowie den therapiespezifischen UE.

### ***c. Validität***

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

## **Operationalisierung des Propensity Score Matching (PSM) zur besseren Vergleichbarkeit der Studien MT103-203 (BLAST) und 20120148 (Amgen 2017):**

### ***Ziele und Hintergrund des PSM***

Bei der Studie MT103-203 (BLAST) handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, offene Phase II Studie. Um den Behandlungseffekt von Blinatumomab im Verhältnis zu Poly-Chemotherapie in Bezug auf OS und hRFS bei Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % besser zu analysieren, wurde ein PSM durchgeführt.

Ein PSM kommt typischerweise bei nicht-randomisierten, einarmigen Studien zum Einsatz, wenn Beobachtungsdaten aus einer weiteren Studie vorliegen, mit denen ein Vergleich angestellt werden kann. Mit dem Ansatz des PSM kann der Effekt der Randomisierung nachgeahmt werden, indem behandelte Patienten über wichtige Kovariaten an die unbehandelten Patienten angeglichen werden. Die Kovariaten bestimmen dabei den Propensity Score (PS) (Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient die Intervention, d. h. Blinatumomab, erhält) eines Patienten sowie die Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte Vergleichstherapie zu erhalten (Kuss et al. 2016). Somit bietet das PSM einen statistischen Ansatz, nicht-randomisierte Studien für konfundierende Kovariaten zu adjustieren (Levenson und Yue 2013; Yue 2007).

Mit der Studie 20120148 liegt eine nicht-interventionelle retrospektive Analyse vor, in der die Endpunkte OS sowie hRFS bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv evaluiert werden, wobei die Patienten innerhalb europäischer Studiengruppen eine Poly-Chemotherapie erhalten haben. Jene Daten der europäischen Studiengruppen wurden gefiltert, um eine Anpassung an die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MT103-203 (BLAST) zu erreichen, um somit eine historische Kontrollgruppe für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie MT103-203 (BLAST) zu generieren.

Durch die Anwendung von PSM können die wesentlichen prognostischen Faktoren für Erwachsene mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % kontrolliert werden. Das PSM wurde angewendet, um die

Patienten der retrospektiven Kohortenstudie (20120148) an die mit Blinatumomab behandelten Patienten (MT103-203 (BLAST)) auf Grundlage klinisch relevanter Faktoren anzugleichen. Diese Adjustierung erlaubt es, den Einfluss konfundierender Kovariaten zu minimieren und validere statistische Schlussfolgerungen zu treffen (Rosenbaum und Rubin 1983).

Die Methodik des PSM für die Studien MT103-203 (BLAST) und 20120148 ist in Abbildung 4-1 dargestellt und in den folgenden Abschnitten ausführlich erläutert.

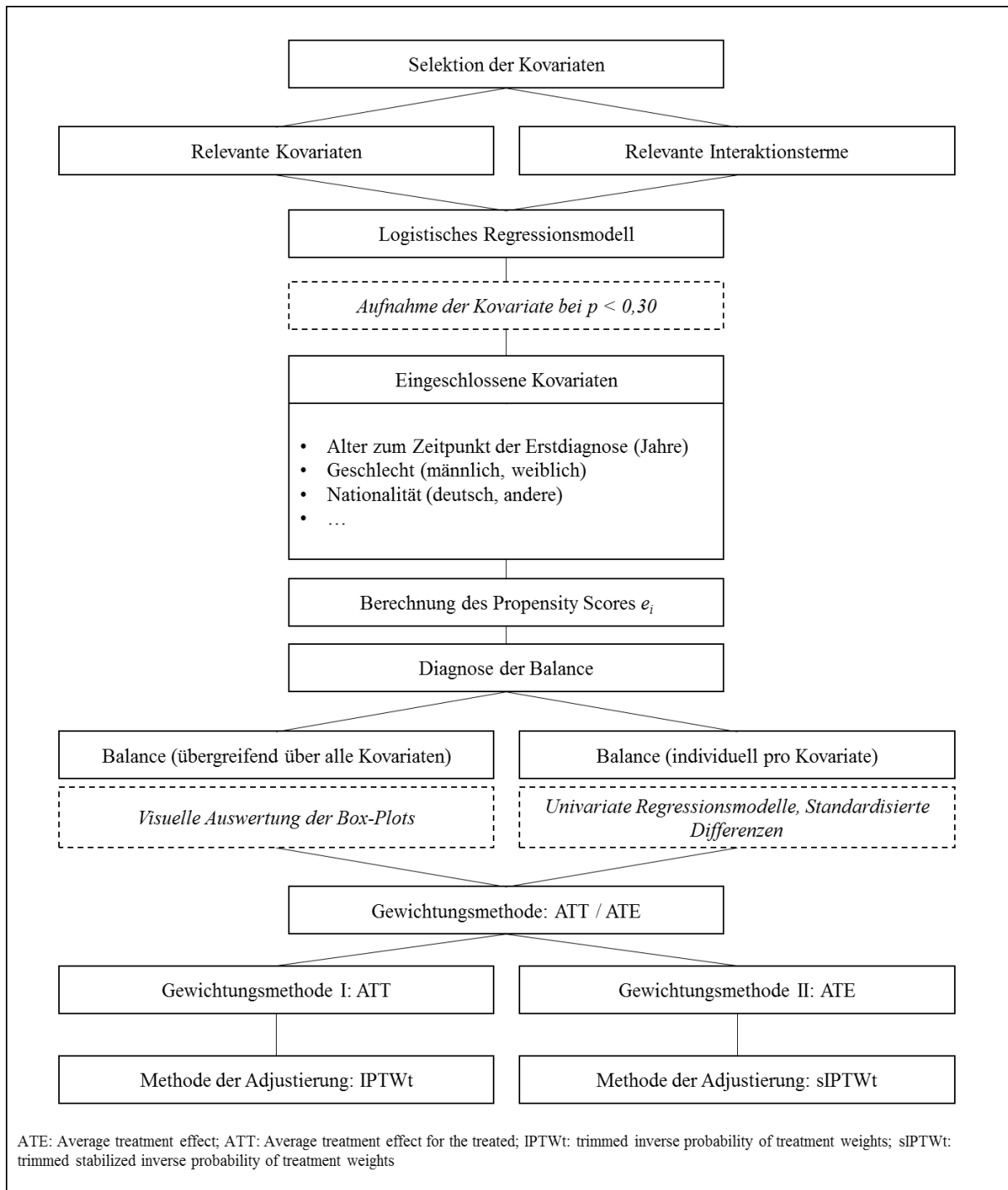


Abbildung 4-1: Übersicht zu der Methodik des PSM

### ***Selektion der Kovariaten des PSM***

Im ersten Schritt des PSM steht die Selektion wichtiger Patientenmerkmale, sog. Kovariaten, die in das Modell einfließen und anhand derer ein PS für jeden Patienten berechnet werden kann. Für das methodische Vorgehen bei der Selektion jener Kovariaten existieren dabei unterschiedliche Ansätze (Brookhart et al. 2006; Cuong 2013).

Für das in diesem Dossier dargestellte PSM wurden die Kovariaten anhand ihres prognostischen Potenzials ausgewählt, welches durch Diskussion im Studienteam bestimmt wurde. Anschließend wurden die Kovariaten sowie die zweifachen Interaktionsterme (Abhängigkeit zweier Kovariaten untereinander, bspw. Rauchen und Geschlecht, vgl. (Green und Stuart 2014)) in ein logistisches Regressionsmodell übertragen, welches die Behandlung mit Blinatumomab als binären Output (ja/nein) liefert. Mit Hilfe eines schrittweisen Algorithmus zur Selektion der Variablen wurden die relevantesten Kovariaten für das PSM ausgewählt. Dabei wurde ein p-Wert von  $p < 0,30$  als Grenzwert angenommen, bei dem die Kovariaten für das Modell berücksichtigt wurden (vgl. Abbildung 4-1).

Folgende Kovariaten wurden in das PSM Modell eingeschlossen:

- Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Nationalität (deutsch, andere)
- Vorliegen und Typ einer zytogenetischen und molekularen Aberration t(4;11)MLL-AF4 (Ja, Nein / Unbekannt)
- Zeit von der Erstdiagnose bis zum Datum der MRD Bestimmung (Baseline) in Monaten
- Baseline MRD-Level ( $< 1 \times 10^{-3}$ ,  $\geq 1 \times 10^{-3}$  und  $< 1 \times 10^{-2}$ ,  $\geq 1 \times 10^{-2}$  und  $< 1 \times 10^{-1}$ ,  $\geq 1 \times 10^{-1}$ )
- Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ( $\leq 30.000 / \mu\text{l}$ ;  $> 30.000 / \mu\text{l}$ )
- Vorherige Poly-Chemotherapieregime (GMALL, andere)

### ***Bewertung der Balance zwischen den beiden Behandlungsgruppen im PSM***

Bei der Bestimmung des PS pro Patient wurde die Ausgewogenheit zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Blinatumomab vs. Poly-Chemotherapie), die sog. Balance, mit Hilfe von Box-Plots bewertet. Dabei wurde die Balance übergreifend über alle Kovariaten als hinreichend anerkannt, wenn sich mindestens 25 % der historischen Daten (20120148) mit dem inneren 95% Perzentil der Blinatumomab-Daten (MT103-203 (BLAST)) überschneiden. Ist dies zutreffend, kann von einer Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen ausgegangen werden (vgl. Abbildung 4-1).

Für die Bewertung der individuellen Balance der einzelnen Kovariaten wurden zwei Methoden angewendet, um die Balance zwischen den Datenquellen vor und nach der Adjustierung des PSM sicherzustellen (vgl. Abbildung 4-1).



- *Univariate Regressionsmodelle:* Bei den univariaten Regressionsmodellen wurde die Baseline Kovariate als abhängige Variable und die Behandlungsgruppe als unabhängige Variable definiert. Für kategoriale Faktoren wurde ein logistisches Regressionsmodell mit robuster Varianzschätzung angewendet, während für kontinuierliche Variablen ein generalisiertes lineares Modell mit robuster Varianzschätzung verwendet wurde. Die Entscheidung, ob eine angemessene Balance erreicht worden ist, wurde anhand der Höhe der univariaten p-Werte nach der Adjustierung (siehe nachfolgender Abschnitt) entschieden. Dabei wurden die Kovariaten als balanciert erachtet, sofern die univariaten p-Werte des Regressionsmodells größer und nicht signifikant waren nach der Adjustierung.
- *Standardisierte Differenzen:* Durch die Anwendung von standardisierten Differenzen kann die Balance der individuellen Kovariaten sichergestellt werden, ohne dass die Balance von der Stichprobengröße abhängig ist. Dabei wurden die Kovariaten bei einer standardisierten Differenz  $< 0,2$  als balanciert erachtet.

### **Methoden zur Adjustierung des PSM**

Zur Adjustierung des PSM wurde die Methode der Inverse Probability of Treatment Weights (IPTW) verwendet. Diese Methode garantiert eine Reihe von Vorteilen bei der Auswertung des PS der Patienten. So ermöglicht die IPTW Methode bspw. eine Vergleichbarkeit von behandelten und unbehandelten Patienten, lässt eine Beurteilung der Balanciertheit der Merkmale im Auswertungsdatensatz zu und ähnelt in der Vorgehensweise dem einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) (Kuss et al. 2016). Jene Vorteile sprechen dafür, das PSM in Verbindung mit der IPTW Methode zur Schätzung des relativen Effekts der Behandlung bei Time-to-Event Endpunkten (z. B. OS, hRFS) anzuwenden (Austin 2013).

Bei der IPTW Methode kommen zwei unterschiedliche Gewichtungen zur Abschätzung der Effekte zur Anwendung, die im Rahmen der vorliegenden Analyse im SAP des PSM als Haupt- und Sensitivitätsanalyse pre-spezifiziert wurden. Jene Effekte können mit Hilfe des average treatment effect for the treated (ATT) oder anhand des average treatment effect (ATE) berechnet werden.

- *ATT:* Der ATT ist definiert als der durchschnittliche Effekt der Behandlung bei den Patienten, die letztendlich die Behandlung erhalten haben (Austin 2011). Das bedeutet, dass Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden (MT103-203 (BLAST)), die gleiche Gewichtung erhielten, während Patienten, die mit einer Poly-Chemotherapie behandelt wurden (20120148), eine größere Gewichtung erhielten. Bei der ATT-Methode berechnet sich das Gewicht  $w_i$  dabei wie folgt:

$$w_i = Z_i + \frac{e_i(1-Z_i)}{(1-e_i)},$$

wobei  $Z_i$  entweder den Wert 1 (Patient behandelt mit Blinatumomab) oder 0 (Patient unbehandelt) annehmen kann und  $e_i$  den PS des Patienten  $i$  darstellt.

- *ATE*: Der ATE ist definiert als der durchschnittliche Effekt auf der Populationsebene, mit dem eine Gesamtpopulation von unbehandelt auf behandelt gesetzt wird (Austin 2011; Imbens 2004). Das bedeutet, dass im Gegensatz zur ATT Methode bei der ATE Methode die Gewichtung der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden (MT103-203 (BLAST)), unterschiedlich ausfallen kann. Bei der ATE-Methode berechnet sich das Gewicht  $w_i$  dabei wie folgt:

$$w_i = \frac{z_i}{e_i} + \frac{(1-z_i)}{(1-e_i)}$$

Grundsätzlich stimmen in einer RCT die Effekte von ATT und ATE überein, da sich aufgrund der Randomisierung die behandelte Population größtenteils nicht von der Gesamtpopulation unterscheidet (Austin 2011). Da dies für einen Vergleich anhand von PSM nicht zwangsweise zutreffend ist, ist die Entscheidung für die Verwendung von der ATT- bzw. ATE-Gewichtung an dem Forschungskontext zu orientieren (Austin 2011). Vor dem Hintergrund, dass die retrospektive Kohortenstudie (20120148) zu dem Zweck durchgeführt wurde, einen Vergleich für die Ergebnisse der einarmigen Phase II Studie MT103-203 (BLAST) zu erzeugen, wird die Gewichtung nach ATT für die Nutzenbewertung als geeigneter erachtet, verglichen mit der Gewichtung nach ATE. Aufgrund der Vollständigkeit sowie zum Zweck der Transparenz sind im vorliegenden Dossier die Ergebnisse beider Gewichtungsmethoden präsentiert, wobei die ATT die primäre Analyse und die ATE die Sensitivitätsanalyse zur Prüfung der Robustheit darstellen.

Um für eine potenzielle Instabilität zu adjustieren, die durch sehr große Gewichte  $w_i$  verursacht wird, kam bei der Gewichtung mittels ATE die stabilisierte IPTW Methode (sIPTW) zum Einsatz, wobei die IPTW mit der marginalen Wahrscheinlichkeit, die tatsächliche Behandlung zu erhalten, multipliziert wird (Cole und Hernán 2004):

$$sw_{j,k} = w_i \frac{n_k}{\sum_{k=1}^2 n_k}$$

Dabei stellt  $sw_{j,k}$  das sIPTW für den Patienten  $j$  von der Behandlung  $k$  dar, während  $n_k$  die Stichprobengröße für die Behandlung  $k$  ausdrückt.

Zum Zweck der Korrektur von potenziellen Ausreißern wurde bei der Gewichtung mittels ATE zudem eine Trimmung der sIPTW (sIPTWt) Gewichtung vorgenommen (Lee et al. 2011).

Bei der Gewichtung mittels ATT wurde ebenfalls eine Trimmung der IPTW (IPTWt) vorgenommen. Eine Stabilisierung der IPTW kam bei der Gewichtung mittels ATT nicht zum Einsatz.

### ***Analyseset, Endpunkte und Effektschätzer des PSM***

Die Analyse bezog sich auf alle Patienten im FAS. Das FAS der PSM-Analyse umfasst alle Patienten aus der Studie MT103-203 (BLAST) und 20120148, die hinsichtlich der Kriterien Philadelphia-Chromosom-Status, MRD-Status, Alter und Remissionsstatus vergleichbar sind. In der PSM-Analyse wurden die Endpunkte OS sowie hRFS ausgewertet. Die KM-Methode

wurde angewendet. Die Hazard Ratio mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.

#### 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

---

<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.

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 im vorliegenden Nutzendossier um zwei offene, einarmige Phase II Studien (Amgen 2013, 2016) und eine retrospektive Kohortenstudie (Amgen 2014c) handelt. Aufgrund der unterschiedlichen Datenbasis sind die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht gegeben.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse, d.h. dass sich das Ergebnis durch das Einbeziehen weiterer Informationen bzw. Studien nicht wesentlich verändern würde, wurden in der Studie MT103-203 (BLAST) Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Amgen 2016). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die folgenden Endpunkte auf der Basis unterschiedlicher Datensätze berücksichtigt:

- Gesamtüberleben (OS)
  - Bei Patienten des HSCT secondary endpoint full analysis set (HSCT Sec EP FAS). Das HSCT Sec EP FAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhalten haben und die vor dem hämatologischen oder extramedullären Rezidiv eine alloHSZT erhalten haben, unter Ausschluss der Ph<sup>+</sup> Patienten.
- Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)
  - Bei Patienten im HSCT Sec EP FAS.

- Bei Patienten des Key secondary endpoint per protocol set (Key Sec EP PPS). Das Key Sec EP PPS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhalten haben exklusive der Patienten, die Ph<sup>+</sup> sind oder die zu Behandlungsbeginn keine komplette hämatologische Remission hatten. Zudem dürfen die Patienten keine relevanten Protokollverletzungen aufweisen, die einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten.
- **Komplette MRD-Remission**
  - Bei Patienten des Primary Endpoint Efficacy Set (Prim EP Efficacy Set).
  - Das Prim EP Efficacy Set umfasst alle Patienten mit einem MRD-Assay (PCR Nachweis von Rearrangements von klonalen Immunglobulin- oder T Zell-Rezeptor-Genen) mit einer minimalen Sensitivität von  $10^{-4}$  Leukämiezellen, das zu Baseline von einem Zentrallabor durchgeführt worden ist. Patienten des Prim EP Efficacy Set befanden sich zu Behandlungsbeginn in einer kompletten hämatologischen Remission und hatten beim Screening ein MRD-Level von  $\geq 10^{-3}$  Leukämiezellen. Das Prim EP Efficacy Set umfasst dabei Patienten, für die jeweils eine Probe zu Baseline sowie im ersten Zyklus verfügbar ist, es sei denn, die Proben sind aufgrund einer Unterbrechung der Behandlung, die durch ein therapierrelevantes unerwünschtes Ereignis oder eine Krankheitsprogression / ein Rezidiv ausgelöst worden ist, nicht verfügbar.
  - Bei Patienten des Primary Endpoint per Protocol Set (Prim EP PPS). Das Prim EP PPS umfasst alle Patienten des Prim EP Efficacy Set ohne relevante Protokollverletzungen, die einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten.
- **Dauer der kompletten MRD-Remission**
  - Bei Patienten des Secondary endpoint per protocol set (Sec EP PPS). Das Sec EP PPS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhalten haben und die zu Behandlungsbeginn eine komplette hämatologische Remission gehabt haben. Zudem dürfen die Patienten keine relevanten Protokollverletzungen aufweisen, die einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 beschrieben und nicht weiter dargestellt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Gemäß Anlage II.1 des 5. Kapitel der Verfo (Stand: 12. April 2018) des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards (Abschnitt 1.3 Orphan Drugs)) ist für Orphan Drugs eine Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig. Daher wird im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalyse dargestellt.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist 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.*
- *Genaue 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.*

---

<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. Boulkhemair, 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.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.



### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nicht zutreffend					

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

Nicht zutreffend.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
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.*

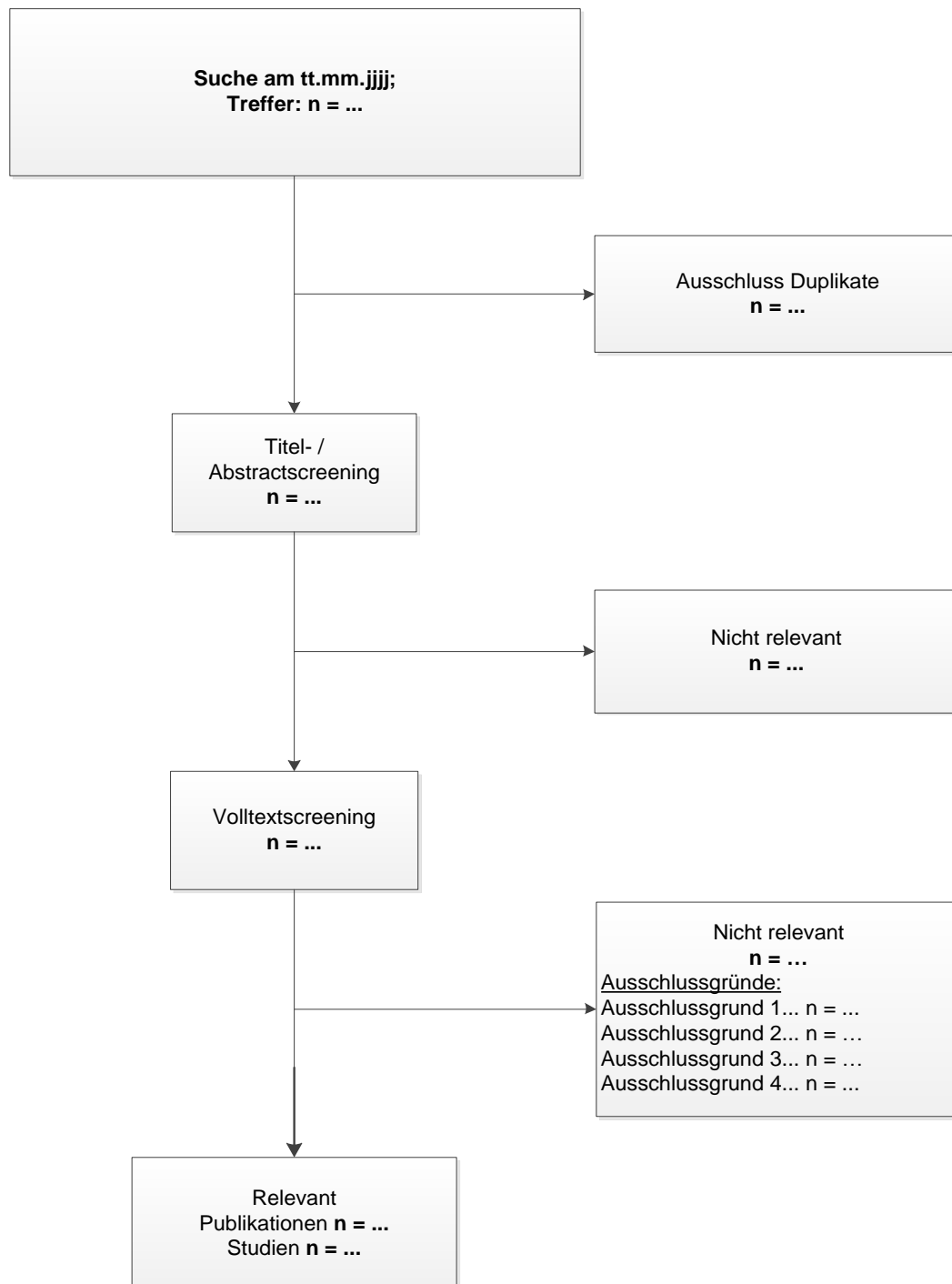


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <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 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments 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 4-4: 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 4.7 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.</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.

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

Tabelle 4-5: 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 4-6: 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 4-7: 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 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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 4-10: 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 4-11: 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 4-12: 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 1: 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 4-13: 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 4-14: 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 4-15: 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 4-16: 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 4-17: 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 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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 4-19: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-20: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4-21: 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
00103311 (NCT02013167) (TOWER)	Nein	Ja	Abgeschlossen	24 Monate <sup>a</sup>	Blinatumomab, eine von vier möglichen Chemotherapien : nach Maßgabe des Prüfarztes
20120148 (NCT02010931)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Nicht zutreffend <sup>b</sup>	Poly-Chemotherapie
20120216 (NCT02000427)	Nein	Ja	Abgeschlossen	72 Monate	Blinatumomab
20130320 (NCT02187354) (RIALTO)	Nein	Ja	Laufend	67 Monate	Blinatumomab
MT103-202 (NCT00560794)	Nein	Ja	Abgeschlossen	24 Monate <sup>c</sup>	Blinatumomab
MT103-203 (BLAST) (NCT01207388)	Ja	Ja	Laufend	98 Monate <sup>d</sup>	Blinatumomab
MT103-205 (NCT01471782)	Nein	Ja	Abgeschlossen	52 Monate	Blinatumomab
MT103-206 (NCT01209286)	Nein	Ja	Abgeschlossen	25 Monate	Blinatumomab
MT103-208 (NCT01741792)	Nein	Ja	Abgeschlossen	43 Monate	Blinatumomab
MT103-211 (NCT01466179)	Nein	Ja	Abgeschlossen	22 Monate	Blinatumomab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<p>a: Studie 00103311 (TOWER) wurde frühzeitig im Januar 2016 aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gestoppt. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase wurde mit vorzeitiger Beendigung der Studie im Januar 2016 abgebrochen, eine systematische Nachbeobachtung der Patienten erfolgte nicht mehr. Patienten mit Chemotherapie im Vergleichsarm wurde in diesem Zuge angeboten, die Behandlung mit Blinatumomab fortzusetzen.</p> <p>b: Studie 20120148 wurde aus historischen Daten zwischen 2000 und 2013 zusammengefügt, die durch eine Kombination von bestehenden klinischen Datenbanken in Europa und Russland entstanden sind.</p> <p>c: Die Studie MT103-202 hat am 08. Januar 2008 begonnen und wurde am 14. Januar 2010 abgeschlossen. Die Nachbeobachtung der Studie läuft.</p> <p>d: Die Studie MT103-203 (BLAST) hat am 30. Dezember 2010 begonnen und läuft voraussichtlich bis Januar 2019; Bei der Studie handelt es sich um eine laufende Studie, bei der alle Patienten die 18-monatige Nachbeobachtung beendet haben. Die anschließende Wirksamkeitsnachbeobachtung ist geplant sobald der letzte eingeschriebene Patient für fünf Jahre nachverfolgt worden ist.</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 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 11.12.2018 wurde abgebildet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-21 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
00103311 (NCT02013167) (TOWER)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
20120216 (NCT02000427)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
20130320 (NCT02187354) (RIALTO)	Es liegen noch keine Ergebnisse vor / Studie ohne Vollständigkeit (E6 nicht erfüllt)
MT103-205 (NCT01471782)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
MT103-206 (NCT01209286)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
MT103-208 (NCT01741792)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
MT103-211 (NCT01466179)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht 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.*

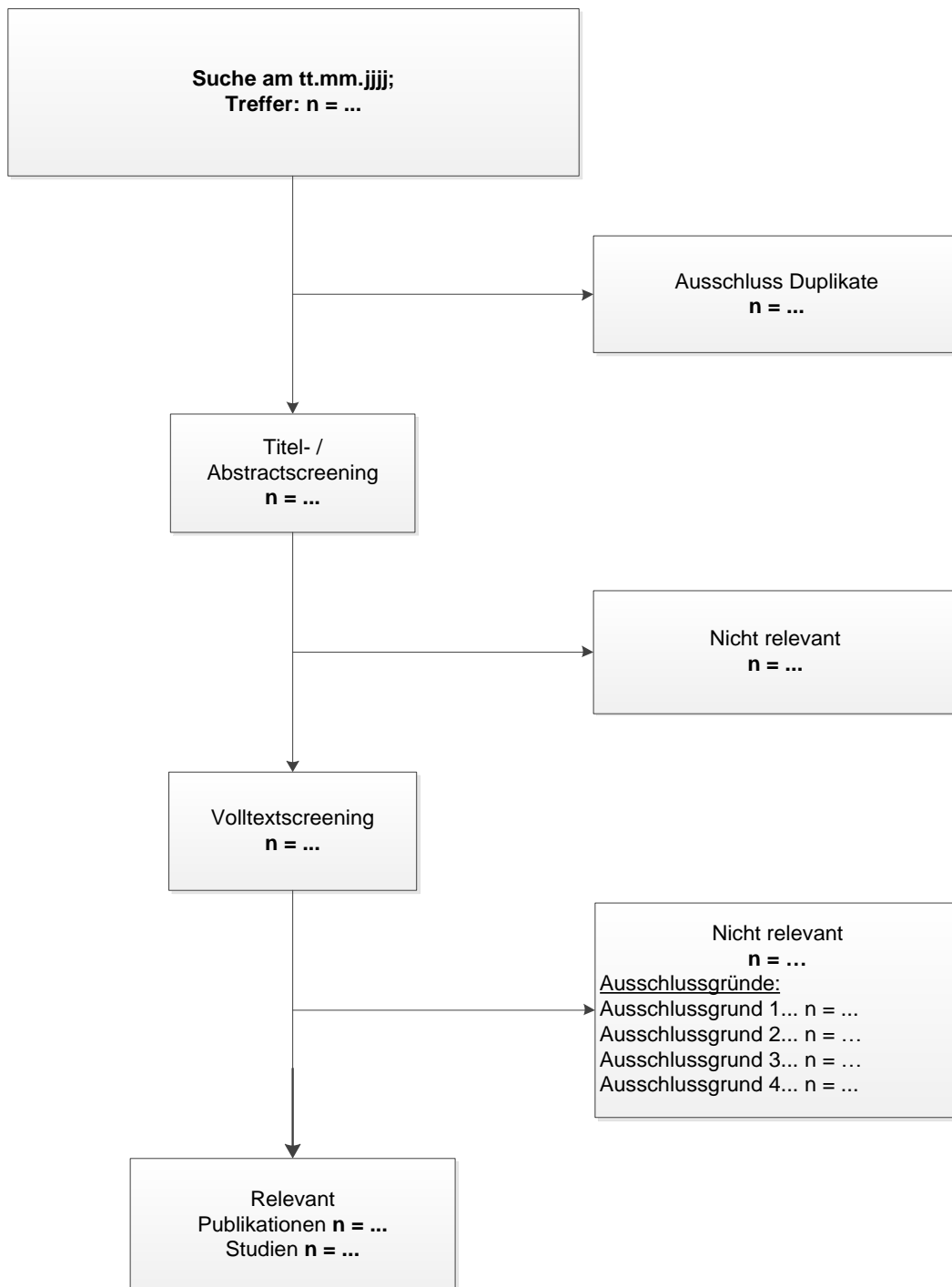


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel



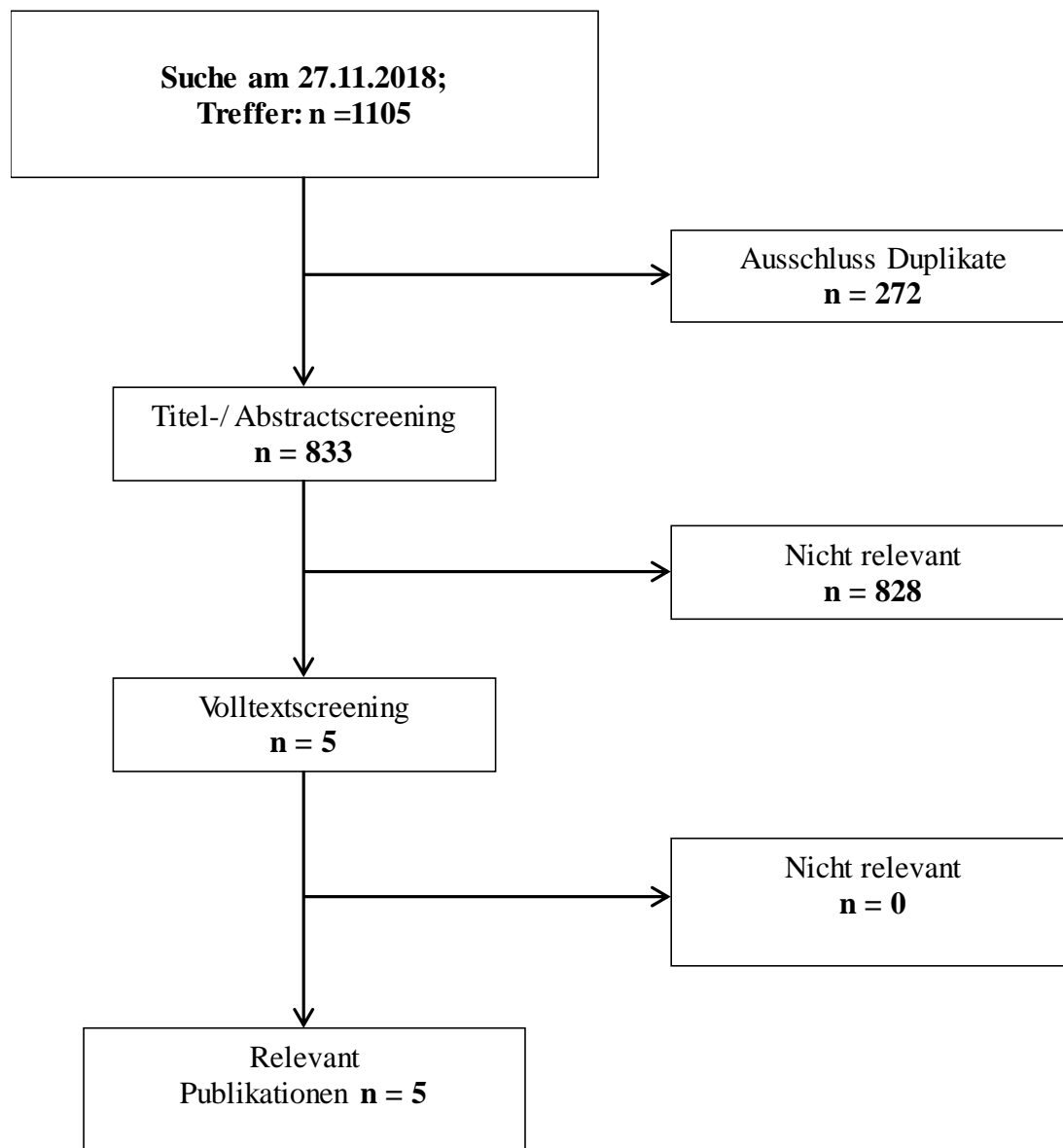


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumumab)

#### 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 4-21) 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 4-23: 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)
MT103-203 (BLAST) (NCT01207 388)	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2018)  EU CTR (EU CTR 0000a)  PharmnetBund (PharmnetBund 0000b)  WHO ICTRP (WHO ICTRP 2018a, 2018b)	Ja	Ja	Laufend
MT103-202 (NCT00560 794)	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2015)  EU CTR (EU CTR 0000b)  PharmnetBund (PharmnetBund 0000a)  WHO ICTRP (WHO ICTRP 2015b)	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 4-23 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die systematische Studienregisterrecherche, zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools, erfolgte am 29.11.2018 und 14.12.2018.

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 und 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 4-24: 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])
MT103-203 (BLAST) (NCT01207388)	Ja	Ja	Nein	Ja (Amgen 2016)	Ja (ClinicalTrials.gov v 2018; EU CTR 0000a; PharmnetBund 0000b; WHO ICTRP 2018a, 2018b)	Ja (Gökbuget et al. 2018)
MT103-202 (NCT00560794)	Nein	Ja	Nein	Ja (Amgen 2013)	Ja (ClinicalTrials.gov v 2015; EU CTR 0000b; PharmnetBund 0000a; WHO ICTRP 2015b)	Ja (Gökbuget et al. 2017; Klinger et al. 2012; Topp et al. 2011; Zugmaier et al. 2014)
20120148 (NCT02010931)	Nein	Ja	Nein	Ja (Amgen 2014c)	Ja (ClinicalTrials.gov v 2014; WHO ICTRP 2015a)	Nein

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 4.7 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 4-25: 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
MT103-203 (BLAST)	Einarmige, multizentrische, offene Phase II Studie	Erwachsene mit MRD <sup>+</sup> B-Vorläufer ALL	Blinatumomab: • 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag <sup>a</sup> (N=116)	<u>Screening</u> : Bis zu drei Wochen <u>Behandlung</u> : Ein bis vier Behandlungszyklen à vier Wochen kontinuierliche i.v. Infusion + zwei Wochen behand- lungsfreie Zeit <u>Sicherheitsnach- beobachtung</u> : 30 Tage nach der letzten Dosierung von Blinatumomab <u>Wirksamkeitsnach- beobachtung</u> : Zu Monat 9, 12, 18 und 24 (± zwei Wochen) <u>Überlebensnach- beobachtung</u> : Alle sechs Monate (± vier Wochen) bis zum Tod oder bis zum Auftreten eines Ereignisses <sup>b</sup>	Europa, Russland 12/2010 – 01/2019 <sup>c</sup>	<u>Primärer Endpunkt</u> : • Anteil an Patienten, die eine komplette MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus erreicht haben <u>Sekundäre Endpunkte</u> : • Gesamtüberleben (OS) • Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS) • Dauer der kompletten MRD-Remission • MRD-Level • Lebensqualität während und nach der Behandlung mit Blinatumomab • Sicherheitsrelevante Endpunkte

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
MT103-202	Einarmige, multizentrische, offene Phase II Studie	Erwachsene mit MRD <sup>+</sup> B-Vorläufer ALL	Blinatumomab: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag<sup>a</sup> (N=17)</li> <li>• 30 µg/m<sup>2</sup>/Tag<sup>d</sup> (N=3)</li> </ul>	<u>Screening</u> : Bis zu zwei Wochen <u>Behandlung</u> : Ein bis sieben Behandlungszyklen à vier Wochen kontinuierliche i.v. Infusion + zwei Wochen behandlungsfreie Zeit <u>Langzeit-Nachbeobachtungsphase</u> : Alle sechs Wochen nach Studienende bis zur Krankheits- progression	Deutschland 08/2008 – 11/2014	<u>Primärer Endpunkt</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRD-Remission innerhalb von vier Behandlungszyklen</li> </ul> <u>Sekundäre Endpunkte</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)<sup>e</sup></li> </ul>
20120148	Retrospektive Kohortenstudie	Jugendliche und Erwachsene mit Ph <sup>-</sup> B-Vorläufer ALL	Poly- Chemotherapie (N=287)	Nicht zutreffend	Europa, Russland 2000 - 2013	<u>Primärer Endpunkt</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)<sup>e</sup></li> </ul> <u>Sekundäre Endpunkte</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)<sup>e</sup></li> </ul>
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; DRC: Data Review Committee; EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30; hRFS: Hämatologisches rezidivfreies Überleben; i.v.: intravenös; MRD<sup>+</sup>: Positive minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion</p> <p>a: Entspricht 28 µg/Tag für einen durchschnittlichen Erwachsenen bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Statistisches Bundesamt 2013).</p> <p>b: Die Überlebensnachbeobachtung ab Monat 24 wurde telefonisch durchgeführt.</p>						

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>c: Die Studie MT103-203 (BLAST) hat am 30. Dezember 2010 begonnen und läuft voraussichtlich bis Januar 2019; bei der Studie handelt es sich um eine laufende Studie, bei der alle Patienten die 18-monatige Nachbeobachtung beendet haben. Die anschließende Wirksamkeitsnachbeobachtung ist geplant, sobald der letzte eingeschriebene Patient für fünf Jahre nachverfolgt worden ist.</p> <p>d: Alle Patienten erhielten eine Dosierung von 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag zu Zyklus 1; Nach Zyklus 1 erhielten drei Patienten, die kein MRD-Ansprechen gezeigt haben, eine Dosissteigerung auf 30 µg/m<sup>2</sup>/Tag.</p> <p>e: Ausgewertet für Patienten des Primary-Analysis-Set (Patienten im Alter ≥18 mit einem MRD-Level ≥10<sup>-3</sup> gemessen anhand von PCR).</p>						



Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Blinatumomab	Chemotherapie im Vergleichsarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MT103-203 (BLAST)	Zyklusdauer: 28 Tage, behandlungsfreies Intervall 14 Tage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung: 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag als Dauerinfusion</li> </ul>	Nicht zutreffend	<p><u>Vorbehandlung:</u></p> <p>Vor dem Start von Zyklus 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaktische intrathekale Chemotherapie während der Screeningphase bestehend aus Dexamethason 4 mg oder äquivalent, Methotrexat 15 mg, Cytosine Arabinosid 40 mg, oder im Rahmen der klinischen Routine innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn und bestehend aus mind. Methotrexat 15 mg</li> <li>• Ein Corticosteroid (Prednison 100 mg i.v. oder äquivalent) verabreicht innerhalb von einer Stunde vor Behandlungsbeginn</li> </ul> <p>Vor dem Start nachfolgender Zyklen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Corticosteroid (Prednison 100 mg i.v. oder äquivalent) verabreicht innerhalb von einer Stunde vor Behandlungsbeginn</li> </ul> <p>Nach Zyklus 2 und 4 unverzüglich nach der Knochenmark-Aspiration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaktische intrathekale Chemotherapie basierend auf einem Kombinationsregime mit Dexamethason 4 mg oder äquivalent, Methotrexat 15 mg, Cytosine Arabinosid 40 mg</li> </ul> <p><u>Bedarfsmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit neurologischen Ereignissen erhalten Dexamethason mit einer Dosierung von mindestens 24 mg/Tag.</li> <li>• Patienten mit hohem Risiko einer Infektion mit dem Cytomegalovirus (CMV) erhielten intensive (zweimal wöchentlich) CMV-PCR-Nachsorge mit frühzeitiger therapeutischer Intervention oder eine prophylaktische CMV-Behandlung</li> <li>• Patienten sollten aufgrund der hohen Tumorlast eine geeignete Versorgung ihres Hydrationszustandes erhalten.</li> <li>• Patienten durften während der Studiendauer keine weitere Anti-Tumor-Therapie erhalten, außer der hier untersuchten, keine Hochdosis-Therapie mit Kortikoiden oder keine andere immunsuppressive Therapie. Zusätzlich waren andere zu untersuchende Wirkstoffe nicht erlaubt</li> </ul>

Studie	Blinatumomab	Chemotherapie im Vergleichsarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MT103-202	Zyklusdauer: 28 Tage, behandlungsfreies Intervall 14 Tage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung: 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag als Dauerinfusion</li> <li>• Dosierung, gesteigert: 30 µg/m<sup>2</sup>/Tag als Dauerinfusion</li> </ul>	Nicht zutreffend	<u>Vorbehandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten erhielten zu jedem Zyklus Corticosteroide zur Unterdrückung der Cytokinfreisetzung (100 mg Methylprednisolon IV eine Stunde vor dem Behandlungsbeginn) sowie Heparin zur Thromboseprophylaxe während der ersten sieben Tage des Behandlungszyklus</li> <li>• Poly-Chemotherapie war empfohlen und bestand aus Dexamethason 4 mg oder äquivalent, Methotrexat 15 mg, Cytosine Arabinosid 40 mg</li> </ul> <u>Begleitmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tyrosinkinase-Hemmer waren zugelassen als Begleitmedikation bei Patienten mit bcr/abl positiver MRD, wenn die Patienten ein MRD-Rezidiv erlitten haben</li> <li>• Zur systematischen Behandlung von Fieber konnte Metamizol angewendet werden</li> <li>• Die Patienten durften während der Studiendauer keine weitere Anti-Tumor Therapie erhalten, außer der hier untersuchten, keine Hochdosis-Therapie mit Korticoiden oder keine andere immunsuppressive Therapie. Zusätzlich waren andere zu untersuchende Wirkstoffe nicht erlaubt.</li> </ul>
20120148	Nicht zutreffend	Mindestens drei intensive Blöcke Chemotherapie von einem der folgenden Therapieregime: <ul style="list-style-type: none"> <li>• GMALL</li> <li>• GIMEMA</li> <li>• GRAAL</li> <li>• PETHEMA</li> <li>• UKALL</li> <li>• NILG</li> <li>• Andere</li> </ul>	Nicht zutreffend
<p>CMV: Cytomegalovirus; GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto; GMALL: German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; GRAAL: Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; i.v.: intravenös; m<sup>2</sup>: Quadratmeter (bezogen auf die Körperoberfläche); mg: Milligramm; MRD: Minimale Resterkrankung; NILG: Northern Italy Leukemia Group; PCR: Polymerasekettenreaktion; PETHEMA: Programa Español de Tratamientos en Hematología; UKALL: UK NCRI Adult ALL Subgroup, UK National Cancer Research Institute Adult ALL Subgroup; µg: Mikrogramm</p> <p>Quelle: (Amgen 2013, 2014c, 2016)</p>			

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

Tabelle 4-27: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien zu Baseline

Patientencharakteristika	Studien		
	MT103-203 (BLAST) N=116	20120148 N=287	MT103-202 N=17
<i>Demografische Charakteristika</i>			
Geschlecht, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich: 68/116 (58,6)</li> <li>• Weiblich: 48/116 (41,4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich: 168/287 (59,0)</li> <li>• Weiblich: 119/287 (41,0)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich: 6/17 (35,3)</li> <li>• Weiblich: 11/17: 64,7)</li> </ul>
Alter (Jahre) <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 bis 34: 36/116 (31,0)</li> <li>• 35 bis 54: 41/116 (35,3)</li> <li>• 55 bis 64: 24/116 (20,7)</li> <li>• ≥ 65: 15/116 (12,9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 bis 34: 163/287 (56,8)</li> <li>• 35 bis 54: 89/287 (31,0)</li> <li>• 55 bis 64: 34/287 (11,9)</li> <li>• ≥ 65: 1/287 (0,4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 bis 30: 3/17 (17,6)</li> <li>• 31 bis 40: 3/17 (17,6)</li> <li>• 41 bis 50: 2/17 (11,8)</li> <li>• 51 bis 60: 1/17 (5,9)</li> <li>• 61 bis 70: 6/17 (35,3)</li> <li>• &gt; 70: 2/17 (11,8)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median: 45,0</li> <li>• Minimum: 18,0; Maximum: 76,0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median: 32,0</li> <li>• Minimum: 15,0; Maximum: 65,0</li> </ul>	—
Ethnie, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiß: 102/116 (87,9)</li> <li>• Asiatisch: 1/116 (0,9%)</li> <li>• Andere: 1/116 (0,9)</li> <li>• Unbekannt: 12/116 (10,3)</li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiß: 17/17 (100,0)</li> </ul>
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>			
Jahr der Erstdiagnose, n/N (%)	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2000 bis 2004: 99/287 (34,5)</li> <li>• 2005 bis 2010: 158/287 (55,1)</li> <li>• 2010 oder später: 30/287 (10,5)</li> </ul>	—
Ph-Chromosom-Status / t(9;22) / bcr/abl, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ph<sup>-</sup>: 111/116 (95,7)</li> <li>• Ph<sup>+</sup>: 5/116 (4,3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ph<sup>-</sup>: 287/287 (100,0)</li> <li>• Ph<sup>+</sup>: 0/287 (0,0)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ph<sup>-</sup>: 13/17 (76,5)</li> <li>• Ph<sup>+</sup>: 4/17 (23,5)</li> </ul>
t(4;11) Translokation und / oder MLL AF4+ ALL, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja: 5/116 (4,3)</li> <li>• Nein: 88/116 (75,9)</li> <li>• Unbekannt: 23/116 (19,8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja: 20/287; (7,0)</li> <li>• Nein: 229/287 (80)</li> <li>• Andere: 37/287 (13,0)</li> <li>• Unbekannt: 1/287; (0,3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja: 1/17 (5,9)</li> </ul>
CD19 Status n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positiv: 103 (88,79)</li> <li>• Negativ: 4 (3,45)</li> <li>• Unbekannt: 9 (7,76)</li> </ul>	—	—

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

Patientencharakteristika	Studien		
	MT103-203 (BLAST) N=116	20120148 N=287	MT103-202 N=17
MRD-Level, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 10^{-1}</math> und <math>&lt; 1</math>: 9/116 (7,8)</li> <li>• <math>\geq 10^{-2}</math> und <math>&lt; 10^{-1}</math>: 45/116 (38,8)</li> <li>• <math>\geq 10^{-3}</math> und <math>&lt; 10^{-2}</math>: 52/116 (44,8)</li> <li>• <math>&lt; 10^{-3}</math>: 3/116 (2,6)</li> <li>• Unter dem LLOQ: 5/116 (4,3)</li> <li>• Unbekannt: 2/116 (1,7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 10^{-0}</math>: 2/287 (0,7)</li> <li>• <math>\geq 10^{-1}</math> bis <math>&lt; 10^{-0}</math>: 13/287 (4,5)</li> <li>• <math>\geq 10^{-2}</math> bis <math>&lt; 10^{-1}</math>: 71/287 (24,7)</li> <li>• <math>\geq 10^{-3}</math> bis <math>&lt; 10^{-2}</math>: 109/287 (38,0)</li> <li>• <math>\geq 10^{-4}</math> bis <math>&lt; 10^{-3}</math>: 77/287 (26,8)</li> <li>• Fehlend: 15/287 (5,2)</li> </ul>	—
MRD-Status, n/N (%)	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• molekulares Versagen: 223/287 (77,7)</li> <li>• molekulares Rezidiv: 59/287 (20,6)</li> </ul>	
Rezidivhistorie, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste komplette Remission: 75/116 (64,7)</li> <li>• Zweite komplette Remission: 39/116 (33,6)</li> <li>• Dritte komplette Remission: 2/116 (1,7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste komplette Remission: 284/287 (99,0)</li> <li>• Zweite komplette Remission: 6/287 (0,2)<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste komplette Remission: 16/17 (94,1)</li> <li>• Zweite komplette Remission: 1/17 (5,9)</li> </ul>
<p>a: In der Studie 20120148 erfasst als Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose; b: Drei Patienten hatten 2 Einträge, davon einer in CR1 sowie einer in CR2  —: Charakteristika nicht erfasst;  GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto; GMALL: German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; GRAAL: Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; LLOQ: lower limit of quantification (normalerweise <math>10^{-4}</math>); MRD: Minimale Resterkrankung;  N: Anzahl der Patienten im Analyse-Set der jeweiligen Studie; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie des Charakteristikum; NILG: Northern Italy Leukemia Group; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PETHEMA: Programa Español de Tratamientos en Hematología; Ph: Philadelphia-Chromosom; UKALL: UK NCRI Adult ALL Subgroup, UK National Cancer Research Institute Adult ALL Subgroup; <math>\mu</math>l: Mikroliter  Quelle: (Amgen 2013, 2014c, 2016)</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.*

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % erfolgte eine detaillierte Betrachtung der Studien MT103-203 (BLAST), 20120148 sowie MT103-202.

### **Studie MT103-203 (BLAST)**

Die Studie MT103-203 (BLAST) ist eine multizentrische (46 Studienzentren), einarmige, offene Phase II Studie. Insgesamt erhielten 116 Patienten mindesten eine Infusion Blinatumomab, die entsprechend der Fachinformation (Amgen 2019) als kontinuierliche intravenöse Dauerinfusion über 28 Tage mit einem anschließenden 14-tägigen behandlungsfreien Intervall verabreicht wurde. Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu vier Zyklen Blinatumomab erhalten.

Nach Abschluss des ersten Zyklus hatten Patienten der Studie MT103-203 (BLAST), die für eine alloHSZT geeignet waren, die Möglichkeit, jene Therapie zu erhalten. Bis zu dem Zeitpunkt der Transplantation hatten die Patienten die Möglichkeit, drei weitere Behandlungszyklen Blinatumomab zu erhalten. Sobald ein passender Spender für die Transplantation verfügbar wurde, konnten die Patienten eine alloHSZT erhalten. Patienten, die nach Abschluss des ersten Zyklus nicht für eine alloHSZT geeignet waren, konnten bis zu drei weitere Behandlungszyklen Blinatumomab erhalten. Beim Auftreten eines hämatologischen Rezidivs wurde die Behandlung abgebrochen.

Die Primäranalyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS mit insgesamt 116 Patienten. Als primärer Endpunkt wurde die komplette MRD-Remission nach einem Behandlungszyklus erhoben, die basierend auf dem Prim EP FAS (N=113) ausgewertet wurde. Das Prim EP FAS umfasst dabei alle Patienten des FAS, abzüglich der Patienten, bei denen keine MRD-Assay Ergebnisse vorlagen (N=1) oder Patienten mit einem MRD-Assay mit einer Sensitivität  $< 5 \times 10^{-4}$  (N=2). Als sekundäre Endpunkte wurden das OS, hRFS, Zeit bis zur kompletten MRD-Remission, Dauer bis zur kompletten MRD-Remission sowie das MRD-Level erfasst. Darüber hinaus wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben, die auch Aussagen zur Morbidität erlauben. Die Morbidität wurde zusätzlich über den EQ-5D Fragebogen erhoben. Des Weiteren wurden sicherheitsrelevante Endpunkte zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab in der Studie MT103-203 (BLAST) erfasst und ausgewertet. Die gewählten Endpunkte ermöglichen eine umfassende Beurteilung der patientenrelevanten Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 35 Absatz 1b SGB V (G-BA 2018).

Die in der Studie MT103-203 (BLAST) dokumentierten Parameter wurden anhand valider statistischer Methoden für die mit Blinatumomab behandelten Patienten ausgewertet. Der

Vergleich der Endpunkte OS und hRFS über die historische Kohortenstudie (20120148) erfolgte mittels PSM, welches ein relevantes und weit verbreitetes Verfahren zur Abschätzung kausaler Behandlungseffekte darstellt (Caliendo und Kopeinig 2008). Eine detaillierte Beschreibung der Studie MT103-203 (BLAST) ist in Anhang 4-E dargestellt.

### **Studie 20120148**

Die Studie 20120148 ist eine retrospektive Kohortenstudie aus historischen Daten, die durch die Kombination von bestehenden klinischen Datenbanken in Europa und Russland zusammengefügt wurde. Insgesamt liefert die Studie Daten zu 287 erwachsenen Patienten mit MRD<sup>+</sup> Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer ALL, die eine Poly-Chemotherapie erhalten haben. Die Studie dient dem Vergleich mit der Zulassungsstudie MT103-203 (BLAST) für die Endpunkte OS und hRFS anhand von PSM.

Patienten der Studie 20120148 erhielten mindesten drei Blöcke Poly-Chemotherapie. Die dabei angewendeten Chemotherapieregime waren GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto), GMALL (German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia), GRAAL (Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia), NILG (Northern Italy Leukemia Group), PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología), UKALL (UK NCRI Adult ALL Subgroup) oder andere.

Die Primäranalyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem Direct Comparison Analysis Set (DCAS). Das DCAS umfasst Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) in der ersten CR mit MRD<sup>+</sup> ( $\geq 10^{-3}$ ), gemessen anhand von PCR oder Durchflusszytometrie. Außerdem war bei Patienten des DCAS die Zeit bis zum Rezidiv von dem Zeitpunkt der MRD-Bestimmung größer als 14 Tage. Das DCAS wurde gebildet, um die Vergleichbarkeit mit der Studie MT103-203 (BLAST) sicherzustellen. Als primärer Endpunkt wurde das hRFS erfasst, während das OS als sekundärer Endpunkt erfasst wurde.

Die in der Studie 20120148 dokumentierten Parameter wurden anhand valider statistischer Methoden ausgewertet. Die Ergebnisse der Endpunkte hRFS und OS im DCAS der Studie 20120148 werden zur Vervollständigung der Analysen im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt. Der Vergleich der Endpunkte OS und hRFS über die Zulassungsstudie MT103-203 (BLAST) erfolgte mittels PSM, welches ein relevantes und weit verbreitetes Verfahren zur Abschätzung kausaler Behandlungseffekte darstellt (Caliendo und Kopeinig 2008). Eine detaillierte Beschreibung der Studie 20120148 ist in Anhang 4-E dargestellt.

### **Studie MT103-202**

Die Studie MT103-202 ist eine offene, multizentrische (sechs Studienzentren), einarmige Phase II Studie. Insgesamt erhielten 21 Patienten mindesten eine Infusion Blinatumomab, wobei 17 Patienten eine der Fachinformation konforme Dosierung mit Blinatumomab erhielten (Amgen 2019).

Blinatumomab wurde entsprechend der Fachinformation (Amgen 2019) als kontinuierliche intravenöse Dauerinfusion über 28 Tage verabreicht mit einem anschließenden 14-tägigen behandlungsfreien Intervall. Patienten können laut Fachinformation eine Behandlung mit bis zu sieben Zyklen Blinatumomab erhalten.

Die primäre Analyse des vorliegenden Endpunkts basiert auf dem FAS, wobei die Patienten herangezogen wurden, die eine konstante Dosierung ( $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ ) erhalten haben. Der primäre Endpunkt der Studie war die komplette MRD-Remission.

Die in der Studie MT103-202 dokumentierten Parameter wurden anhand valider statistischer Methoden für die mit Blinatumomab behandelten Patienten ausgewertet. Eine detaillierte Beschreibung der Studie MT103-202 ist in Anhang 4-E dargestellt.

### **Vergleichbarkeit der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studien MT103-203 (BLAST), 20120148 und MT103-202**

Die Patienten der drei vorliegenden Studien weisen im Wesentlichen vergleichbare demografische und krankheitsspezifische Charakteristika auf. Während in den Studien MT103-203 (BLAST) und 20120148 der Anteil der männlichen Patienten überwog, umfasste die Studie MT103-202 einen größeren Anteil an weiblichen Patienten. Patienten der Studie MT103-203 (BLAST) waren im Median älter als Patienten der Studie 20120148. Unter Berücksichtigung der Ethnie der Studienteilnehmer zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studien MT103-203 (BLAST) und MT103-202.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika wurden in den Studien MT103-203 (BLAST), 20120148 und MT103-202 leicht abweichende Charakteristika erfasst, die in Tabelle 4-27 dargestellt sind. Grundsätzlich ist von der Vergleichbarkeit der krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Studien auszugehen. Darüber hinaus wurden die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten aus der Studie MT103-203 (BLAST) und Patienten der Studie 20120148 anhand von Kovariaten im Rahmen des PSM angeglichen (vgl. 4.2.5.2).

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie MT103-203 (BLAST), die maßgeblich für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird, wurde in Anlehnung an nationale (DGHO) und internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der ALL entwickelt. Beinahe die Hälfte aller Patienten (56/116; 48 %) des FAS aus der Studie MT103-203 (BLAST) wurden dabei in Deutschland rekrutiert. In der retrospektiven Kohortenstudie (20120148) war der Anteil der deutschen Patienten (108/287; 37,6 %) im FAS etwas geringer. Mit Ausnahme eines kleinen Anteils an russischen Patienten (15/287; 5,2 %) hatten die restlichen Patienten der Studie 20120148 eine europäische Herkunft. Studie MT103-202 wurde an sechs Studienzentren, allesamt in Deutschland, durchgeführt. In der Studie MT103-203 (BLAST) lag der Prozentsatz aller

Patienten, die einen weißen ethnischen Hintergrund hatten, mit 87,9 % im FAS am höchsten. Dies trifft ebenfalls auf die Studie MT103-202 zu, in der 100 % aller Patienten einen weißen ethnischen Hintergrund hatten.

In der retrospektiven Kohortenstudie wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor mit unterschiedlichen Chemotherapieregimen therapiert wurden. Unter diesen ist der Anteil des deutschen GMALL-Regimes am größten (117/287; 41,0 %). Laut DGHO-Leitlinie nehmen in Deutschland allein mehr als 140 Kliniken an dieser weltweit größten Studiengruppe teil (DGHO 2018). Die gewählten Therapieregime der Studie 20120148 entsprechen den verbreiteten Therapieoptionen, die dem deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext entsprechen.

Zusammenfassend gewähren die Studien MT103-203 (BLAST), MT103-202 sowie die retrospektive Kohortenstudie (20120148) eine eindeutige Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und sind somit einwandfrei geeignet, die Relevanz von Blinatumomab zu beurteilen.

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
MT103-203 (BLAST)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
MT103-202	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*



Bei den Studien MT103-203 (BLAST) und MT103-202 handelt es sich um offene, einarmige Studien mit Blinatumomab als Studienmedikation. Das Verzerrungspotenzial wird für einarmige Studien grundsätzlich nicht bewertet.

Bei der Studie 20120148 handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die anhand von Propensity-Score-Matching an die Studie MT103-203 (BLAST) angeglichen wurde. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte für die Studie 20120148 wird nicht durchgeführt.

#### **4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

*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 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
Gesamtüberleben (OS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> <li>• 20120148</li> </ul>			
<i>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> <li>• 20120148</li> <li>• MT103-202</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> <li>• 20120148</li> <li>• MT103-202</li> </ul>		
Komplette MRD-Remission		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> <li>• MT103-202</li> </ul>		
<i>Dauer der kompletten MRD-Remission</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
<i>MRD-Level</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
Morbidität (Symptome)				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verbesserung / Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
Dauer bis zur klinisch relevanten Verbesserung / Verschlechterung der Symptome und des EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
<i>Mittlere Veränderung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
<i>Mittlere Veränderung der Symptome und des EQ-VAS aus dem EQ-5D Fragebogen ab Baseline</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>		
Lebensqualität				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verbesserung / Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen			<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>	
<i>Mittlere Veränderung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen ab Baseline</i>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> </ul>	
Sicherheitsrelevante Endpunkte				<ul style="list-style-type: none"> <li>• MT103-203 (BLAST)</li> <li>• MT103-202</li> </ul>
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; EQ VAS: EuroQol visuelle Analogskala; hRFS: hämatologisches rezidivfreies Überleben; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben Quelle: (Amgen 2013, 2014c, 2016)				

#### 4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – 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 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MT103-203 (BLAST)	<p>Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab im ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren.</p> <p>Das OS wurde in der regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im Full-Analysis-Set (FAS). Das FAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem Intent-to-treat (ITT)-Prinzip überein. Die Kaplan-Meier-(KM)-Methode wurde angewendet.</p> <p>Landmark-Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <p><u>Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit / ohne kompletter MRD-Remission nach Zyklus 1 – Landmark-Analyse zum Zeitpunkt Tag 45 :</u></p> <p>Die Landmark-Analyse wurde zu Tag 45 durchgeführt. Ziel der Landmark Analyse war es, das OS von Patienten zu untersuchen, die mit Blinatumomab behandelt wurden und eine komplette MRD-Remission nach Zyklus 1 erreicht haben im Vergleich zu Patienten, die keine komplette MRD-Remission nach Zyklus 1 erreicht haben. Patienten, die vor dem Zeitpunkt der Landmark-Analyse verstorben sind oder die zensiert worden sind, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der Landmark Analyse wurden in Abhängigkeit davon stratifiziert, ob sie eine komplette MRD-Remission erreicht haben oder nicht.</p> <p>Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im Primary Endpoint Full-Analysis-Set (Prim EP FAS). Das Prim EP FAS umfasst alle Patienten des FAS, abzüglich der Patienten, bei denen keine MRD-Assay Ergebnisse vorlagen (n = 1) oder Patienten mit einer Sensitivität des MRD-Assays <math>&gt; 5 \times 10^{-4}</math> (n = 2). Die KM-Methode wurde angewendet. Zum Vergleich des Unterschieds hinsichtlich des OS bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden und eine komplette MRD-Remission nach Zyklus 1 erreicht haben und Patienten, die keine komplette MRD-Remission nach Zyklus 1 erreicht haben, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt.</p> </li> </ul> <p>Unterstützender Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <p><u>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS):</u></p> <p>Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab im ersten Behandlungszyklus bis zum frühesten Eintreten eines Ereignisses, definiert als Rezidiv (hämatologisches oder extramedulläres Rezidiv), sekundäre Leukämie oder Tod jeglicher Ursache. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten hämatologischen Untersuchung zensiert.</p> <p>Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im Key Secondary Endpoint Full-Analysis-Set (Key Sec EP FAS). Das Key Sec EP FAS umfasst alle Patienten des FAS exklusive der Ph<sup>+</sup> Patienten, die sich zu Behandlungsbeginn in einer hämatologischen Remission befanden.</p> </li> </ul>
20120148	<p>Zeitraum ab der ersten Bestimmung der MRD zu Baseline nach der ersten kompletten Remission (CR) des Patienten bis zum Tod jeglicher Ursache. Vor der ersten CR mussten die Patienten mindestens drei Poly-Chemotherapie-Blöcke erhalten haben. Patienten, bei denen das Ereignis Tod nicht aufgetreten ist wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im Direct Comparison Analysis-Set (DCAS). Das DCAS umfasst Erwachsene (<math>\geq 18</math> Jahre) in der ersten CR mit positiver MRD (<math>\geq 10^{-3}</math>), gemessen anhand von PCR oder Durchflusszytometrie. Außerdem war bei Patienten des DCAS die Zeit bis zum Rezidiv von dem Zeitpunkt der MRD-Bestimmung größer als 14 Tage. Das DCAS wurde gebildet, um die Vergleichbarkeit mit der Studie MT103-203 (BLAST) sicherzustellen. Die KM-Methode wurde angewendet.</p> <p>Unterstützender Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS):</u> Zeitraum ab der ersten Bestimmung der MRD zu Baseline nach der ersten CR des Patienten bis zum hämatologischen Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert. Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im DCAS.</li> </ul> <p>Propensity Score Matching (PSM): Um das OS und hRFS der Patienten aus der Studie 20120148 mit dem OS und hRFS der Patienten aus der Studie MT103-203 (BLAST) vergleichen zu können, wurde eine Analyse anhand von Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt. Somit kann der Behandlungseffekt von Blinatumomab auf das OS und hRFS im Vergleich zur Poly-Chemotherapie analysiert werden. Eine ausführliche Beschreibung des PSM findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
MT103-202	<p>Nicht erhoben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS):</u> Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab bis zum frühesten Eintreten des Ereignisses hämatologisches Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache. Patienten ohne ein Ereignis wurden zu dem letzten verfügbaren Datum der Knochenmarkentnahme zensiert. Die Analysen bezogen sich auf das FAS.</li> </ul>
<p>alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission; DCAS: Direct Comparison Analysis-Set; FAS: Full-Analysis-Set; GMALL: German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; hRFS: Hämatologisches rezidivfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KM: Kaplan-Meier; ITT: Intent-to-treat; Key Sec EP FAS: Key Secondary Endpoint Full Analysis Set; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia-Chromosom positiv; Prim EP FAS: Primary Endpoint Full-Analysis-Set; PSM: Propensity Score Matching; TCR: T-Zellenrezeptor; <math>\mu</math>l: Mikroliter Quelle: (Amgen 2014c, 2016, 2017)</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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben (OS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MT103-203 (BLAST)	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es sich sowohl bei Studie MT103-203 (BLAST) als auch bei der retrospektiven Kohortenstudie (20120148) 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 Studie MT103-203 (BLAST) und der retrospektiven Kohortenstudie 20120148, einschließlich PSM und Landmark-Analysen, dargestellt.

**Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) anhand von PSM – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-32: Gesamtüberleben (OS) anhand von PSM, Hazard Ratios – weitere Untersuchungen

<b>Datenschnitt 01.06.2017 (Langzeitdaten)</b>			
<b>Gesamtüberleben (OS): PSM – Hazard Ratios<sup>b</sup>, Median</b>			
<b>Studie</b>	<b>Parameter</b>	<b>Methode</b>	<b>Blinatumomab vs. Poly-Chemotherapie</b>
MT103-203 (BLAST) i. V. m. 20120148 <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	ATT, IPTWT	0,66 [0,46; 0,95]
		ATE, sIPTWT	0,68 [0,47; 0,99]
	Median	ATT, IPTWT	38,4 vs. 17,6 Monate
		ATE, sIPTWT	41,2 vs. 23,9 Monate
<b>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS): Hazard Ratios<sup>b</sup>, Median</b>			
MT103-203 (BLAST) i. V. m. 20120148 <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	ATT, IPTWT	0,52 [0,37; 0,73]
		ATE, sIPTWT	0,55 [0,39; 0,77]
	Median	ATT, IPTWT	19,7 vs. 5,6 Monate
		ATE, sIPTWT	24,2 vs. 7,8 Monate
<b>Datenschnitt 05.08.2015 (MT103-203) / 28.05.2015 (20120148)</b>			
<b>Gesamtüberleben (OS): PSM – Hazard Ratios<sup>b</sup>, Median</b>			
MT103-203 (BLAST) i. V. m. 20120148 <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	ATT, IPTWT	0,62 [0,39; 0,97]
		ATE, sIPTWT	0,70 [0,46; 1,05]
	Median	ATT, IPTWT	40,4 vs. 15,6 Monate
		ATE, sIPTWT	36,5 vs. 23,9 Monate
<b>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS): Hazard Ratios<sup>b</sup>, Median</b>			
MT103-203 (BLAST) i. V. m. 20120148 <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	ATT, IPTWT	0,48 [0,32; 0,73]
		ATE, sIPTWT	0,54 [0,37; 0,77]
	Median	ATT, IPTWT	19,1 vs. 5,0 Monate
		ATE, sIPTWT	24,3 vs. 6,9 Monate
<p>a: Um das OS der Patienten aus der Studie MT103-203 (BLAST) mit dem OS der Patienten aus der Studie 20120148 vergleichen zu können, wurde ein PSM durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>b: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.</p> <p>ATE: Average Treatment Effect; ATT: Average Treatment Effect on the Treated; HR: Hazard Ratio; hRFS: Hämatologisches rezidivfreies Überleben; IPTWT: Trimmed Inverse Probability of Treatment Weights; i. V. m.: in Verbindung mit; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; sIPTWT: Trimmed Stabilized Inverse Probability of Treatment Weights; vs: versus</p> <p>Quelle: (Amgen 2017, 2018)</p>			

Für den Vergleich des Behandlungseffekts von Blinatumomab (MT103-203 (BLAST)) im Verhältnis zu Poly-Chemotherapie (20120148) hinsichtlich des OS wurde ein Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Als Grundlage für das PSM wurden die Studie MT103-203 (BLAST) als Interventionsarm und die Kohortenstudie (20120148) als historischer Vergleichsarm herangezogen. Dazu liegen Daten aus zwei unterschiedlichen Datenschnitten (05.08.2015 / 28.05.2015 und 01.06.2017) vor.

Zum Datenschnitt 05.08.2015 / 28.05.2015 zeigte Blinatumomab gegenüber der Poly-Chemotherapie eine statistisch signifikante, klinisch hochrelevante Reduktion des Sterberisikos um 38 % (HR=0,62; 95 %-KI [0,39; 0,97], vgl. Tabelle 4-32) unter Verwendung der ATT Methode. Bei Anwendung der ATE Methode ist der deutliche numerische Vorteil von Blinatumomab gegenüber der Poly-Chemotherapie bzgl. der Reduktion des Sterberisikos weiterhin vorhanden (HR=0,70; 95 %-KI [0,46; 1,05] bzw. medianes OS 36,5 vs. 23,9 Monate, vgl. Tabelle 4-32).

In den Langzeitdaten (Datenschnitt 01.06.2017) zeigte Blinatumomab gegenüber der Poly-Chemotherapie eine statistisch signifikante, klinisch hochrelevante Reduktion des Sterberisikos um 34 % (HR=0,66; 95 %-KI [0,46; 0,95], vgl. Tabelle 4-32, Abbildung 4-5) unter Verwendung der ATT-Methode. Unter Blinatumomab wird gegenüber der Poly-Chemotherapie ein um fast zwei Jahre längeres medianes OS erreicht (38,4 vs. 17,6 Monate). Bei Anwendung der ATE-Methode ist der deutliche numerische Vorteil von Blinatumomab gegenüber der Poly-Chemotherapie bzgl. der Reduktion des Sterberisikos weiterhin vorhanden (HR=0,68; 95 %-KI [0,47; 0,99] bzw. medianes OS 41,2 vs. 23,9 Monate, vgl. Tabelle 4-32, Abbildung 4-6).

Diese Überlegenheit von Blinatumomab im Vergleich zur Poly-Chemotherapie hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens wird durch den unterstützenden Endpunkt hRFS aus der Analyse des PSM bestätigt. Der Endpunkt hRFS wurde herangezogen, um die Robustheit der Analyse zu überprüfen.

Zum Datenschnitt 05.08.2015 / 28.05.2015 zeigte Blinatumomab dabei gegenüber der Poly-Chemotherapie eine statistisch signifikante, klinisch ebenfalls hochrelevante Reduktion des Risikos für ein hRFS Ereignis um 52 % (HR=0,48; 95 % KI [0,32; 0,73], vgl. Tabelle 4-32) unter Verwendung der ATT Methode. Unter Blinatumomab wird gegenüber der Poly-Chemotherapie ein um mehr als ein Jahr längeres medianes hRFS erreicht (19,1 vs. 5,0 Monate). Bei Anwendung der ATE Methode ergibt sich ein vergleichbarer, statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab gegenüber der Poly-Chemotherapie bzgl. der Reduktion des Risikos für ein hRFS Ereignis (HR=0,54; 95 % KI [0,37; 0,77] bzw. medianes hRFS 24,3 vs. 6,9 Monate, vgl. Tabelle 4-32).

In den Langzeitdaten (Datenschnitt 01.06.2017) zeigte Blinatumomab dabei gegenüber der Poly-Chemotherapie eine statistisch signifikante, klinisch ebenfalls hochrelevante Reduktion des Risikos für ein hRFS Ereignis um 48 % (HR=0,52; 95 %-KI [0,37; 0,73], vgl. Tabelle 4-32, Abbildung 4-7) unter Verwendung der ATT-Methode. Unter Blinatumomab wird gegenüber der Poly-Chemotherapie ein um mehr als 14 Monate längeres medianes hRFS erreicht (19,7 vs.

5,6). Bei Anwendung der ATE-Methode ergibt sich ein vergleichbarer, statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab gegenüber der Poly-Chemotherapie bzgl. der Reduktion des Risikos für ein hRFS Ereignis (HR=0,55; 95 %-KI [0,39; 0,77]) bzw. medianes hRFS 24,2 vs. 7,8 Monate, vgl. Tabelle 4-32, Abbildung 4-8). Ebenso zeigt die Langzeitdatenauswertung der Studie MT103-202, dass noch fünf Jahre nach dem Behandlungsbeginn mit Blinatumomab die Remission bei acht von 15 Patienten (53,3%) immer noch anhielt (Gökbuget et al. 2017).

Für einen Patienten ist ein um mehr als ein Jahr längeres hRFS, welches aus der Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zur Poly-Chemotherapie resultiert, von großer Bedeutung, da das ausbleibende Rezidiv im direkten Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten steht und laut verschiedener Patientenpräferenzstudien nach eigener Einschätzung als wichtigster Faktor eingestuft wird (vgl. Patientenrelevanz, Abschnitt 4.2.5.2).

Somit sind die Ergebnisse des unterstützenden Endpunkts hRFS konsistent zu den Ergebnissen für das OS anhand der Analyse mit Hilfe von PSM.

Insgesamt sind die Effekte mit Hilfe von ATT bzw. ATE-Methode für den Endpunkt OS sowie für den unterstützenden Endpunkt hRFS gleichgerichtet und zeigen beide den deutlichen, klinisch äußerst relevanten Überlebensvorteil von Blinatumomab gegenüber der Poly-Chemotherapie, wobei die Ergebnisse der ATT-Methode einen noch stärkeren, statistisch signifikanten Effekt erkennen lassen. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert, wird die ATT-Methode für die Nutzenbewertung als geeigneter erachtet.

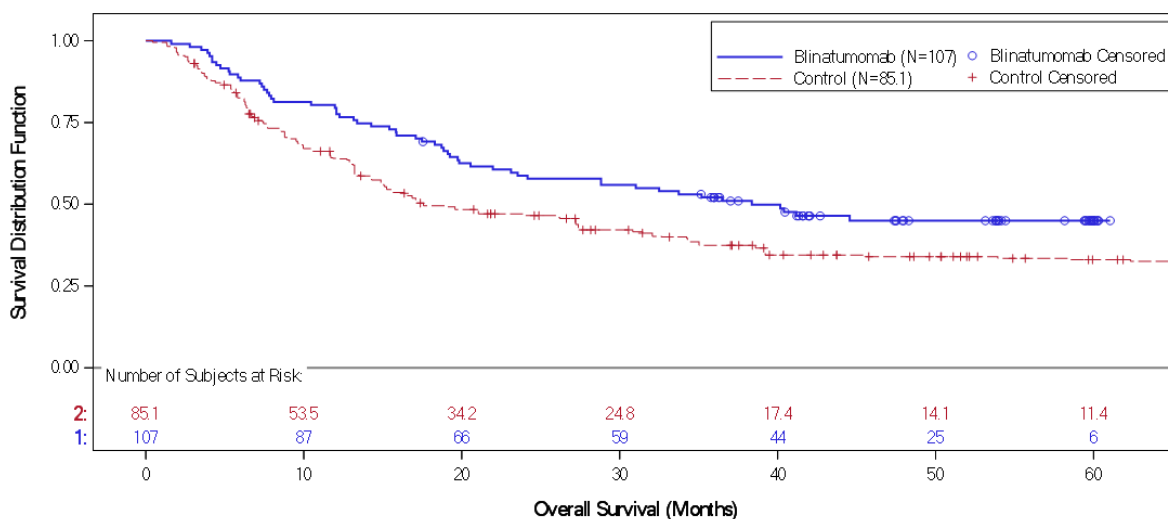


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve des OS anhand von PSM mit der ATT, IPTWT im FAS (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017)

Quelle: (Amgen 2018)



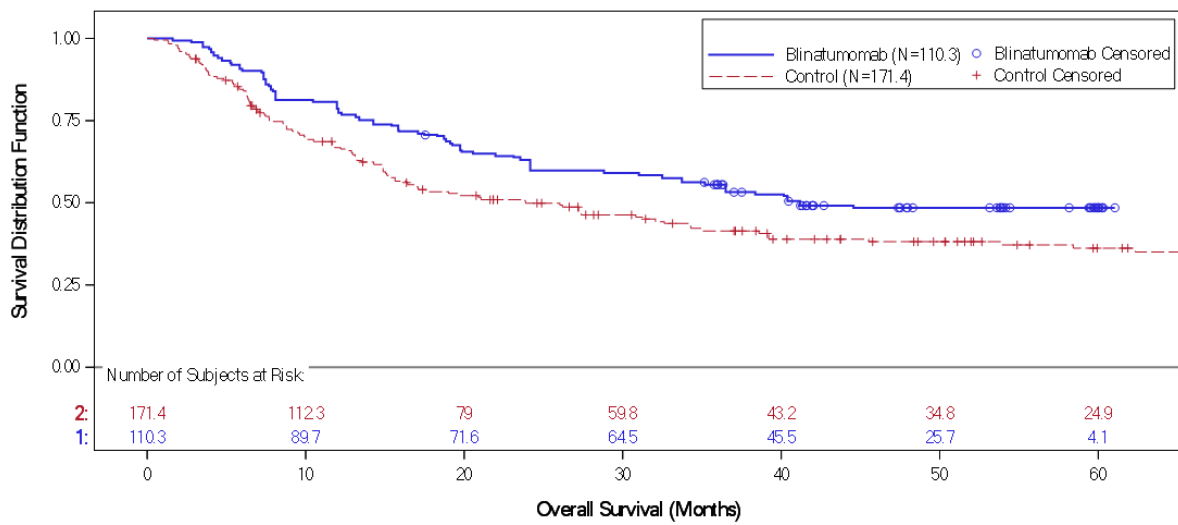


Abbildung 4-6: Kaplan Meier Kurve des OS anhand von PSM mit der ATE, sIPTWT im FAS (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017)

Quelle: (Amgen 2018)

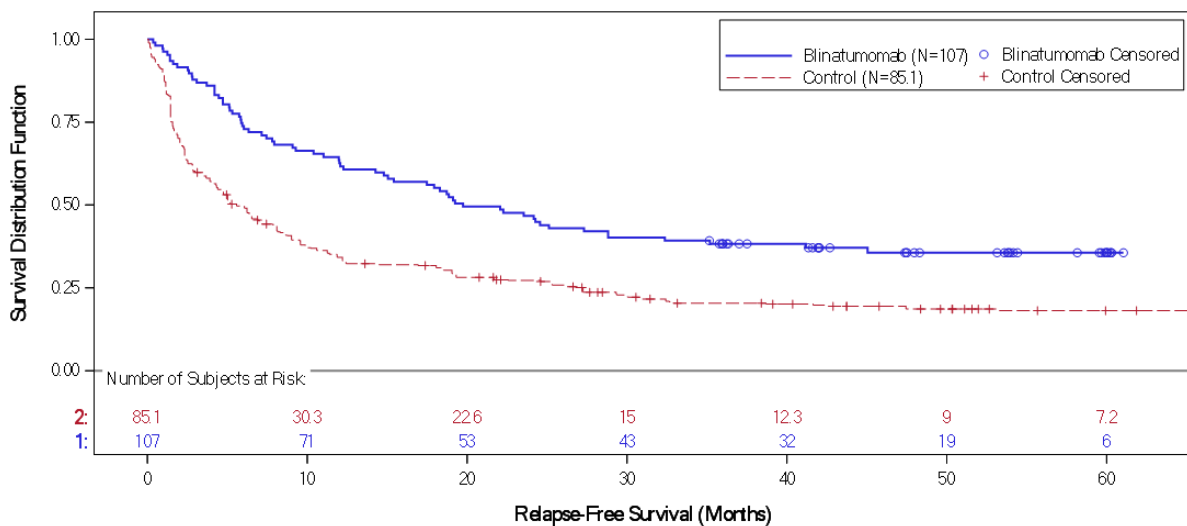


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve des hRFS anhand von PSM mit der ATT, IPTWT im FAS (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017)

Quelle: (Amgen 2018)

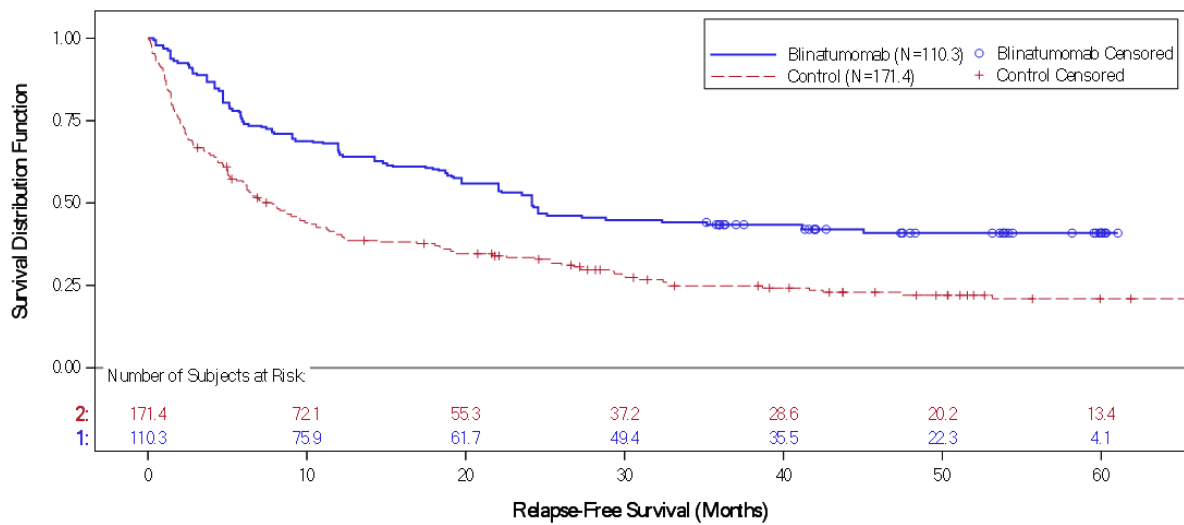


Abbildung 4-8: Kaplan Meier Kurve des hRFS anhand von PSM mit der ATE, sIPTWT im FAS (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017)

Quelle: (Amgen 2018)

Tabelle 4-33: Gesamtüberleben (OS) anhand von PSM, Kaplan-Meier Schätzer – weitere Untersuchungen

Datenschnitt 01.06.2017 (Langzeitdaten)						
Gesamtüberleben (OS): PSM – Kaplan-Meier Schätzer zu Monat 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60						
Studie	Parameter	Zeitpunkt	Blinatumomab vs. Poly-Chemotherapie			
			ATT, IPTWt		ATE, sIPTWt	
			Blinatumomab	Poly-Chemotherapie	Blinatumomab	Poly-Chemotherapie
MT103-203 (BLAST) i. V. m. 20120148 <sup>a</sup>	KM-Schätzer [95 %-KI]	Monat 12	0,80 [0,72; 0,87]	0,64 [0,56; 0,74]	0,79 [0,70; 0,89]	0,67 [0,60; 0,75]
		Monat 18	0,69 [0,61; 0,79]	0,50 [0,41; 0,61]	0,71 [0,61; 0,82]	0,54 [0,46; 0,62]
		Monat 24	0,59 [0,50; 0,69]	0,47 [0,38; 0,58]	0,63 [0,53; 0,75]	0,50 [0,43; 0,59]
		Monat 30	0,56 [0,48; 0,66]	0,42 [0,34; 0,54]	0,59 [0,49; 0,72]	0,47 [0,39; 0,55]

<b>Datenschnitt 01.06.2017 (Langzeitdaten)</b>						
<b>Gesamtüberleben (OS): PSM – Kaplan-Meier Schätzer zu Monat 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60</b>						
Studie	Parameter	Zeitpunkt	Blinatumomab vs. Poly-Chemotherapie			
			ATT, IPTWt		ATE, sIPTWt	
			Blinatumomab	Poly-Chemotherapie	Blinatumomab	Poly-Chemotherapie
		Monat 36	0,52 [0,44; 0,63]	0,38 [0,29; 0,49]	0,56 [0,46; 0,68]	0,42 [0,35; 0,50]
		Monat 42	0,47 [0,38; 0,57]	0,35 [0,26; 0,46]	0,50 [0,39; 0,63]	0,39 [0,32; 0,48]
		Monat 48	0,45 [0,37; 0,56]	0,34 [0,26; 0,46]	0,49 [0,38; 0,62]	0,38 [0,31; 0,47]
		Monat 54	0,45 [0,37; 0,56]	0,34 [0,25; 0,46]	0,49 [0,38; 0,62]	0,37 [0,30; 0,46]
		Monat 60	0,45 [0,37; 0,56]	0,33 [0,25; 0,45]	0,49 [0,38; 0,62]	0,36 [0,29; 0,45]
<b>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS): PSM – Kaplan-Meier Schätzer zu Monat 12, 18, 24 und 30</b>						
MT103-203 (BLAST) i. V. m. 20120148 <sup>a</sup>	KM-Schätzer [95 %-KI]	Monat 12	0,63 [0,54; 0,73]	0,35 [0,27; 0,45]	0,66 [0,56; 0,77]	0,41 [0,34; 0,49]
		Monat 18	0,55 [0,47; 0,66]	0,32 [0,24; 0,42]	0,60 [0,51; 0,72]	0,38 [0,31; 0,46]
		Monat 24	0,47 [0,39; 0,57]	0,28 [0,20; 0,38]	0,53 [0,42; 0,65]	0,34 [0,27; 0,42]
		Monat 30	0,41 [0,32; 0,51]	0,23 [0,16; 0,33]	0,45 [0,35; 0,58]	0,28 [0,22; 0,36]
		Monat 36	0,39 [0,31; 0,49]	0,21 [0,14; 0,31]	0,44 [0,34; 0,57]	0,25 [0,19; 0,33]
		Monat 42	0,37 [0,29; 0,48]	0,20 [0,13; 0,31]	0,42 [0,32; 0,56]	0,24 [0,18; 0,32]
		Monat 48	0,36 [0,28; 0,46]	0,19 [0,12; 0,30]	0,41 [0,31; 0,55]	0,22 [0,17; 0,30]
		Monat 54	0,36 (0,28; 0,46)	0,19 [0,12; 0,30]	0,41 [0,31; 0,55]	0,21 [0,15; 0,29]
		Monat 60	0,36 (0,28; 0,46)	0,19 [0,12; 0,30]	0,41 [0,31; 0,55]	0,21 [0,15; 0,29]

<b>Datenschnitt 01.06.2017 (Langzeitdaten)</b>						
<b>Gesamtüberleben (OS): PSM – Kaplan-Meier Schätzer zu Monat 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60</b>						
Studie	Parameter	Zeitpunkt	Blinatumomab vs. Poly-Chemotherapie			
			ATT, IPTWt		ATE, sIPTWt	
			Blinatumomab	Poly-Chemotherapie	Blinatumomab	Poly-Chemotherapie
a: Um das OS der Patienten aus der Studie MT103-203 (BLAST) mit dem OS der Patienten aus der Studie 20120148 vergleichen zu können, wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt. ATE: Average Treatment Effect; ATT: Average Treatment Effect on the Treated; hRFS: Hämatologisches rezidivfreies Überleben; IPTWT: Trimmed Inverse Probability of Treatment Weights, i. V. m.: in Verbindung mit; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; OS: Gesamtüberleben; sIPTWT: Trimmed Stabilized Inverse Probability of Treatment Weights; vs: versus Quelle: (Amgen 2017, 2018)						

Der positive Effekt von Blinatumomab auf die Reduktion des Sterberisikos für den Endpunkt OS sowie für die Reduktion des Risikos für ein Ereignis bei dem unterstützenden Endpunkt hRFS gegenüber der Poly-Chemotherapie gemessen anhand der Hazard Ratios (vgl. Tabelle 4-32) zeigt sich ebenso bei der Betrachtung der KM-Schätzer im Zeitverlauf. Dieser Poly-Chemotherapie-Effekt ist konsistent im Zeitverlauf - die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Behandlung mit Blinatumomab ist zu jedem Zeitpunkt (Monat 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60) höher als bei Patienten, die mit Poly-Chemotherapie therapiert worden sind - und unabhängig von der eingesetzten statistischen Methode (ATT vs. ATE) (vgl. Tabelle 4-33).

### **Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) anhand der deskriptiven Analyse der Studien MT103-203 (BLAST) und 20120148 – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-34: Gesamtüberleben (OS): Deskriptive Analyse – weitere Untersuchungen

<b>Gesamtüberleben (OS): Deskriptive Analyse</b>		
Parameter	Studie MT103-203 (BLAST)	Studie 20120148
	Blinatumomab	Poly-Chemotherapie
<b>Datenschnitt 01.06.2017 (MT103-203) (Langzeitdaten) / 28.05.2015 (20120148)</b>		
Ereignisfrei <sup>a</sup> : n/N <sup>b, c</sup> , (%)		
Lebend zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung	51/116 (44,0)	75/182 (41,2)
Ereignis: n/N <sup>b, c</sup> , (%)		
Tod jeglicher Ursache	65/116 (56,0)	107/182 (58,8)
KM-Schätzer		
Median (Monate) [95 %-KI]	33,7 [19,7; n.b.]	27,6 [17,3; 39,6]
Min / Max (Monate)	0,7 / 61,0	0,9 / 137,8
<b>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS): Deskriptive Analyse</b>		
Ereignisfrei <sup>a</sup> : n/N <sup>c, d</sup> , (%)		
Überlebend und rezidivfrei	39/110 (35,5)	51/182 (28,0)
Ereignisse: n/N <sup>c, d</sup> , (%)	71/110 (64,5)	131/182 (72,0)

<b>Gesamtüberleben (OS): Deskriptive Analyse</b>		
<b>Parameter</b>	<b>Studie MT103-203 (BLAST)</b>	<b>Studie 20120148</b>
	<b>Blinatumomab</b>	<b>Poly-Chemotherapie</b>
Rezidiv	41/110 (37,3)	117/182 (64,3)
Sekundäre Leukämie	1/110 (0,9)	—
Tod jeglicher Ursache	29/110 (26,4)	14/182 (7,7)
<b>KM-Schätzer</b>		
Median (Monate) [95 %-KI]	19,2 [12,3; 27,3]	9,9 [6,8; 12,9]
Min / Max (Monate)	0,4 / 61,0	0,5 / 126,5
<b>Datenschnitt 05.08.2015 (MT103-203) / 28.05.2015 (20120148)</b>		
Ereignisfrei <sup>a</sup> : n/N <sup>b, c</sup> , (%)		
Lebend zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung	63/116 (54,3)	75/182 (41,2)
Ereignis: n/N <sup>b, c</sup> , (%)		
Tod jeglicher Ursache	53/116 (45,7)	107/182 (58,8)
<b>KM-Schätzer</b>		
Median (Monate) [95 %-KI]	36,5 [19,2; n.b.]	27,6 [17,3; 39,6]
Min / Max (Monate)	0,7 / 53,5	0,9 / 137,8
<b>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS): Deskriptive Analyse</b>		
Ereignisfrei <sup>a</sup> : n/N <sup>c, d</sup> , (%)		
Überlebend und rezidivfrei	48/110 (43,6)	51/182 (28,0)
Ereignisse: n/N <sup>c, d</sup> , (%)		
Rezidiv	62/110 (56,4)	131/182 (72,0)
Sekundäre Leukämie	37/110 (33,6)	117/182 (64,3)
Tod jeglicher Ursache	1/110 (0,9)	—
	24/110 (21,8)	14/182 (7,7)
<b>KM-Schätzer</b>		
Median (Monate) [95 %-KI]	18,9 [12,3; 35,2]	9,9 [6,8; 12,9]
Min / Max (Monate)	0,4 / 53,5	0,5 / 126,5
<p>a: Personen, die nicht gestorben sind, wurden bei ihrem letzten Kontaktdaten zensiert.  b: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie MT103-203 (BLAST).  c: Anzahl der vergleichbaren Patienten im DCAS nach den Zielkriterien der Studie 20120148.  d: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Key Sec EP FAS) der Studie MT103-203 (BLAST).  DCAS: Direct Comparison Analysis-Set; FAS: Full-Analysis-Set; hRFS: hämatologisches rezidivfreies Überleben; Key Sec EP FAS: Key Secondary Endpoint Full Analysis Set; KM: Kaplan-Meier; n.b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben  Quelle: (Amgen 2014c, 2016, 2018)</p>		

In der Studie MT103-203 (BLAST) waren bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung (Datenschnitt 01.06.2017, Langzeitdaten) 65 der 116 Patienten (56,0 %) im FAS verstorben (Tod jeglicher Ursache). Das mediane OS lag bei 33,7 Monaten (vgl. Tabelle 4-34).

Nach ca. vier Jahren zeichnet sich ein Plateau der Überlebenskurve ab, mehr als 40 % der Patienten sind zu diesem Zeitpunkt noch am Leben (vgl. Abbildung 4-9). Diese Patienten haben eine hohe Chance, weiterhin rezidivfrei zu bleiben bzw. geheilt zu sein.

Demnach waren nach drei Jahren noch über 50 % der Patienten am Leben (Zensierung) (vgl. Abbildung 4-9). In der Studie 20120148 waren bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung 107 der 182 Patienten (58,8 %) im DCAS verstorben (Tod jeglicher Ursache). Das mediane OS lag bei 27,6 Monaten (vgl. Tabelle 4-34). Die Ergebnisse der Langzeitdaten für das OS bestätigen die Ergebnisse des vorangegangenen Datenschnitts (05.08.2015 (MT103 203)).

Konsistent zur Analyse anhand von PSM wird diese Überlegenheit von Blinatumomab im Vergleich zur Poly-Chemotherapie hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens durch den unterstützenden Endpunkt hRFS anhand der Langzeitdaten (Datenschnitt 01.06.2017) bestätigt. Demnach hatten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden (Studie MT103-203 (BLAST)), im Vergleich zu Patienten, die eine Poly-Chemotherapie erhalten haben (Studie 20120148) ein deutlich längeres medianes hRFS von neun Monaten (Blinatumomab: 19,2 Monate vs. Poly-Chemotherapie : 9,9 Monate) (vgl. Tabelle 4-34). Somit sind die Ergebnisse des unterstützenden Endpunkts hRFS konsistent zu dem Ergebnis des OS bei der deskriptiven Analyse. Darüber hinaus bedeutet ein längeres medianes hRFS für einen mit Blinatumomab behandelten Patienten nicht nur, dass der Patient im Vergleich zur Poly-Chemotherapie länger überlebt, sondern dass er gleichzeitig rezidivfrei bleibt. Dies zeigt sich in dem hohen Anteil der überlebenden, rezidivfreien Patienten, die eine Behandlung mit Blinatumomab erhalten (35,5 %) im Vergleich zu den überlebenden, rezidivfreien Patienten, die eine Poly-Chemotherapie erhalten haben (28,0 %). Somit zeigt Blinatumomab nicht nur einen OS-Vorteil, sondern auch die Nachhaltigkeit des Ansprechens der Patienten auf die Therapie. Für einen Patienten ist ein um neun Monate längere hRFS, welches aus der Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zur Poly-Chemotherapie resultiert, von großer Bedeutung, da das ausbleibende Rezidiv im direkten Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten steht und laut verschiedener Patientenpräferenzstudien nach eigener Einschätzung als wichtigster Faktor eingestuft wird (vgl. Patientenrelevanz, Abschnitt 4.2.5.2). Die Ergebnisse der Langzeitdaten für das hRFS bestätigen die Ergebnisse des vorangegangenen Datenschnitts (05.08.2015 (MT103 203) / 28.05.2015 (20120148)).

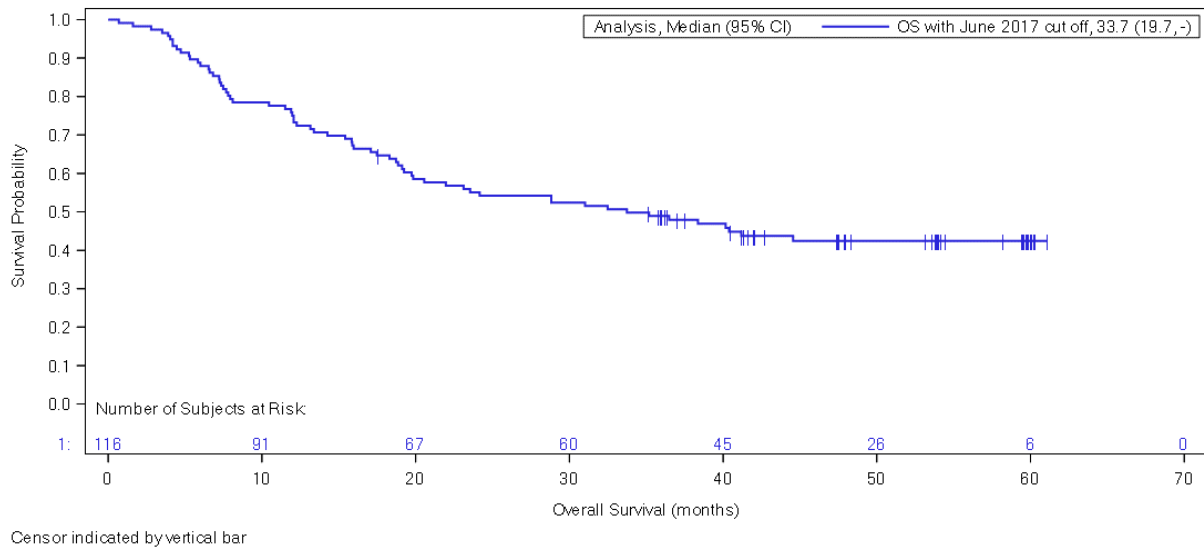


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve des OS bei Patienten im FAS der Studie MT103-203 (BLAST) (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017)

Quelle: (Amgen 2018)

***Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) anhand von Landmark-Analysen der Studie MT103-203 (BLAST) – weitere Untersuchungen***

In der Studie MT103-203 (BLAST) wurden Landmark-Analysen durchgeführt, anhand derer eine zentrale Forschungsfrage beantwortet werden sollte. Jene Forschungsfrage ist im Folgenden dargestellt:

- ***Forschungsfrage: Besteht eine Abhängigkeit zwischen dem OS der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt worden sind und dem MRD-Ansprechen der Patienten?***

Zu diesem Zweck wurde das OS bei Patienten mit / ohne kompletter MRD-Remission nach Zyklus 1 untersucht. Die Ergebnisse der Landmark-Analyse für die komplette MRD-Remission sind in Tabelle 4-35 dargestellt. Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve ist in Abbildung 4-10 dargestellt.



***Forschungsfrage: Besteht eine Abhängigkeit zwischen dem OS der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt worden sind und dem MRD-Ansprechen der Patienten?***

Tabelle 4-35: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit des Erreichens einer kompletten MRD-Remission nach Zyklus 1, bestimmt zum Zeitpunkt Tag 45 (Landmark-Analysen) – weitere Untersuchungen

<b>Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit / ohne kompletter MRD-Remission nach Zyklus 1<sup>a</sup> – Landmark Analyse zum Zeitpunkt Tag 45</b>					
<b>Studie</b>	<b>Blinatumomab</b>				
	<b>Ereignis n/N, (%)</b>	<b>Zensierung n/N, (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 % KI]</b>	<b>Min / Max (Monate)</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Datenschnitt 01.06.2017</b>					
MT103-203 (BLAST), Prim EP FAS					
<b>Mit kompletter MRD-Remission</b>	43/88 (48,9)	45/88 (51,1)	43,1 [27,3; n.b.]	1,3 / 59,6	0,0006
<b>Ohne komplette MRD-Remission</b>	18/24 (75,0)	6/24 (25,0)	10,5 [3,8; 32,3]	0,1 / 58,3	
<b>Datenschnitt 05.08.2015 (MT103-203)</b>					
MT103-203 (BLAST), Prim EP FAS					
<b>Mit kompletter MRD-Remission</b>	33/88 (37,5)	55/88 (62,5)	38,9 [33,7; n.b.]	1,3 / 52,0	0,0006
<b>Ohne komplette MRD-Remission</b>	16/24 (66,7)	8/24 (33,3)	10,5 [3,8; n.b.]	0,1 / 46,8	
a: Patienten, die vor Tag 45 verstorben sind, wurden von der Analyse ausgeschlossen. FAS: Full-Analysis-Set; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; Prim EP FAS: Primary Endpoint Full-Analysis-Set Quelle: (Amgen 2016, 2018)					

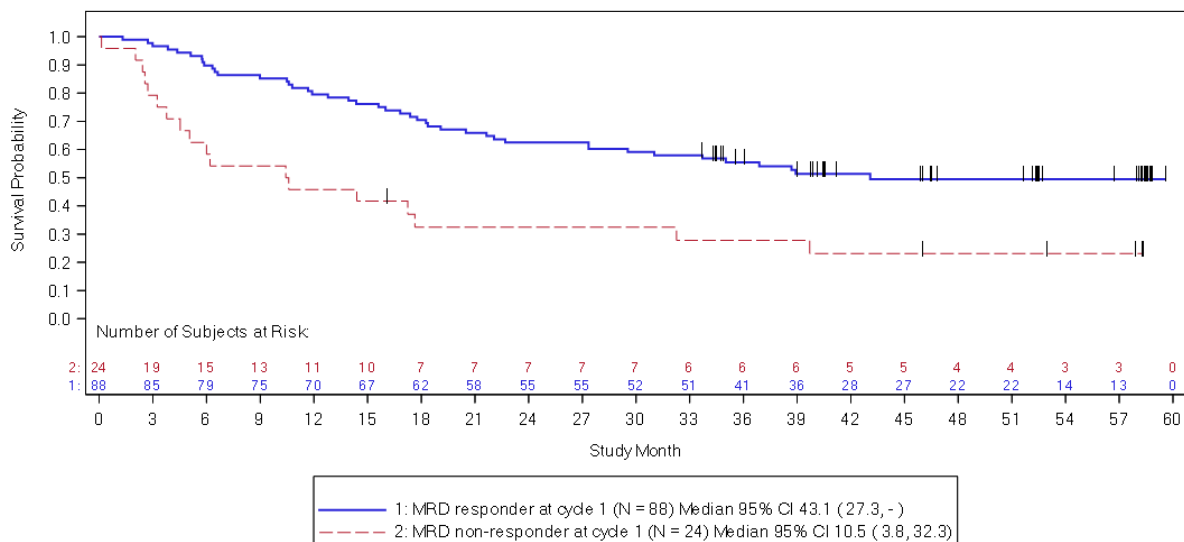
Für die Landmark-Analyse basierend auf den Langzeitdaten (Datenschnitt 01.06.2017) zum Zeitpunkt Tag 45 in der Studie MT103-203 (BLAST) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des OS bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden und eine komplette MRD-Remission nach Zyklus 1 erreicht haben, im Vergleich zu Patienten, die keine komplette MRD-Remission nach Zyklus 1 erreicht haben. Bis zum Zeitpunkt Tag 45 waren 43 der 88 Patienten (48,9 %) im Prim EP FAS am Leben, die nach Zyklus 1 eine komplette MRD-Remission erreicht haben. Dagegen waren weniger als halb so viele Patienten im Prim EP FAS noch am Leben (25,0 %), die nach Zyklus 1 keine komplette MRD-Remission erreicht haben.

Das mediane OS für Patienten mit kompletter MRD-Remission nach Zyklus 1 basierend auf den Langzeitdaten (Datenschnitt 01.06.2017) lag bei 43,1 Monaten (95 %-KI [27,3; n.b.]),

welches statistisch signifikant länger gegenüber Patienten ohne komplette MRD-Remission nach Zyklus 1 war (10,5 Monate; 95 %-KI [3,8; 32,3];  $p=0,0006$ ) (vgl. Tabelle 4-35, Abbildung 4-10). Dies entspricht nahezu einer Vervielfachung des medianen OS und einem Überlebensvorteil von nahezu 2,5 Jahren bei Patienten, die Blinatumomab erhalten haben. Die Ergebnisse der Langzeitdaten für das (OS) bei Patienten mit / ohne kompletter MRD-Remission nach Zyklus 1 der Landmark Analyse zum Zeitpunkt Tag 45 bestätigen die Ergebnisse des vorangegangenen Datenschnitts (05.08.2015).

Jeder zweite Patient, der eine komplette MRD-Remission erzielte, überlebte langfristig. Nach ca. 4 Jahren erreicht die Überlebenskurve ein Plateau; diese Patienten haben eine hohe Chance, weiterhin rezidivfrei zu bleiben bzw. geheilt zu sein.

Somit wird die prognostische Rolle der MRD-Remission bezüglich des Überlebens bestätigt, die bereits in mehreren wissenschaftlichen Publikationen nachgewiesen wurde (Berry et al. 2017; Gökbuget et al. 2012; Kantarjian et al. 2017).



Censor indicated by Vertical Bar.

This output uses data up to June 1 (super st) 2017

Abbildung 4-10: Kaplan Meier Kurve des OS bei Patienten mit / ohne kompletter MRD-Remission nach Zyklus 1 im Prim EP FAS (Studie MT103-203 (BLAST)) – Landmark-Analyse zum Zeitpunkt Tag 45 (Langzeitdaten, Datenschnitt 01.06.2017)  
Quelle: (Amgen 2018)

#### Fazit Forschungsfrage:

Die Landmark-Analyse zu Tag 45 zeigt ein deutlich verlängertes OS der Patienten, die eine komplette MRD-Remission erreichen. Diese Patienten hatten gegenüber jenen, die keine MRD-Remission erzielten, ein beinahe viermal bzw. um nahezu 2,5 Jahre längeres medianes Überleben. Dieses Ergebnis ist konsistent zu den Ergebnissen zahlreicher Studien, die eine Korrelation zwischen dem MRD-Ansprechen und dem OS nachweisen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Gleichzeitig wurde die herausragende Bedeutung, eine komplette MRD-Remission zu erreichen, anhand einer Meta-Analyse nachgewiesen. Die Meta-Analyse, in der 39 Studien mit 13.637 ALL Patienten analysiert wurden, kommt zu dem Ergebnis, dass die komplette MRD-Remission als Behandlungserfolg zu interpretieren ist (Berry et al. 2017). Der hohe Anteil an Patienten in der Studie MT103-203 (BLAST), die bereits frühzeitig (nach Zyklus 1) eine komplette MRD-Remission erreicht haben (88/116), lässt somit auf den Behandlungserfolg von Blinatumomab schließen.

### ***Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) anhand von Sensitivitätsanalysen***

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Endpunkte OS und hRFS sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Amgen 2014c, 2016).

*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 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da eine einarmige Phase II Studie und eine retrospektive Kohortenstudie mit unterschiedlicher Datenbasis für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit positiver MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL herangezogen wurden, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

#### 4.3.2.3.3.2 Komplette MRD-Remission – 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 4-36: Operationalisierung des Endpunkts komplette MRD-Remission – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MT103-203 (BLAST)	<p>Anteil der Patienten, die eine komplette MRD-Remission nach dem ersten Behandlungszyklus mit Blinatumomab erreicht haben. Die komplette MRD-Remission ist dabei definiert als Abwesenheit der messbaren MRD bestimmt anhand der PCR. Mit dieser Methode können leukämiespezifische Umstellungen der Immunglobulin- oder TCR-Gene bis zu einem Niveau von <math>10^{-5}</math> quantifiziert werden (Brüggemann et al. 2012). Der Endpunkt wurde weiterhin im Behandlungszyklus 2, 3 und 4 erhoben. Dagegen wurde ein MRD-Rezidiv definiert als erneutes Auftreten von individuellen Rearrangements der Immunglobulin- oder TCR-Gene über der LLOQ. Dies entspricht <math>\geq 10^{-4}</math> Leukämiezellen.</p> <p>Unterstützender Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zeit bis zur kompletten MRD-Remission:</u> Zeit in Tagen, in der Patienten innerhalb von bis zu vier Zyklen eine komplette MRD-Remission erreicht haben. Die komplette MRD-Remission ist dabei definiert als Abwesenheit der messbaren MRD bestimmt anhand der PCR.</li> <li>• <u>Dauer der kompletten MRD-Remission:</u> Zeitraum ab dem Erreichen der MRD-Remission nach dem Behandlungszyklus 1 bis zum MRD-Rezidiv oder hämatologischen Rezidiv oder bis zum Zeitpunkt, zu dem die MRD-Negativität zuletzt bestätigt wurde. Das MRD-Rezidiv ist dabei definiert als erneutes Auftreten von individuellen Rearrangements der Immunglobulin- oder TCR-Gene über der LLOQ. Dies entspricht <math>\geq 10^{-4}</math> Leukämiezellen. Das hämatologische Rezidiv ist definiert als Nachweis von <math>&gt; 5\%</math> Leukämiezellen in dem Knochenmark der Patienten gemessen per Zytologie oder Mikroskopie, sowie durch Zirkulation leukämischer Blasten oder extramedullärer Leukämie.</li> <li>• <u>MRD-Level:</u> Deskriptive Auswertung des quantitativen MRD-Levels der Patienten. Der Endpunkt wurde zu allen vordefinierten Zeitpunkten, zu denen eine MRD-Untersuchung durchgeführt wurde, ausgewertet. Diese Auswertung fand nach Behandlungszyklus 1, 2, 3 und 4 sowie alle drei Monate innerhalb des ersten Jahres und alle sechs Monate innerhalb des zweiten Jahres nach Behandlungsbeginn mit Blinatumomab statt.</li> </ul>
MT103-202	Abwesenheit von individuellen Rearrangements der Immunglobulin oder TCR Gene unterhalb des unteren Limits der Quantifizierung ( $10^{-4}$ ) gemessen anhand von PCR, und / oder kein Nachweis des bcr/abl Gens (Philadelphia Chromosom positiv, Ph <sup>+</sup> ) und/ oder kein Nachweis des t[4;11] Chromosoms. Der Endpunkt wurde in Behandlungszyklus 1, 2, 3 und 4 erhoben.
<p>bcr/abl: Breakpoint Cluster Region des Chromosom Nummer 9; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase Kettenreaktion; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia Chromosom positiv; TCR: T Zell Rezeptor</p> <p>Quelle: (Amgen 2013, 2016)</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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die komplette MRD-Remission in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MT103-203 (BLAST)	Nein	Ja	Ja	Ja
MT103-202	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es sich bei den Studien MT103-203 (BLAST) und MT103-202 um offene, einarmige Studien handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene nicht möglich.

*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.*

**Komplette MRD-Remission**

Tabelle 4-38: Anteil der Patienten mit kompletter MRD-Remission – weitere Untersuchungen

<b>Komplette MRD-Remission<sup>a</sup>: Anteil der Patienten mit kompletter MRD-Remission in Zyklus 1, 2, 3, 4</b>				
Studie	Zyklus: n/N <sup>b</sup> (%) [95 %-KI] <sup>c</sup>			
	Zyklus 1, Tag 29	Zyklus 2, Tag 29	Zyklus 3, Tag 29	Zyklus 4, Tag 29
MT103-203 (BLAST)	88/113 (77,9 %) [69,1 %; 85,1 %]	90/113 (79,6 %) [71,0 %; 86,6 %]	90/113 (79,6 %) [71,0 %; 86,6 %]	90/113 (79,6 %) [71,0 %; 86,6 %]
MT103-202	15/17 (88,2 %) [63,6 %; 98,5 %]	15/17 (88,2 %) [63,6 %; 98,5 %]	15/17 (88,2 %) [63,6 %; 98,5 %]	15/17 (88,2 %) [63,6 %; 98,5 %]

a: In der Studie MT103-202 wurde der Endpunkt als MRD-Remission bezeichnet, der als Abwesenheit von individuellen Rearrangements der Immunglobulin oder TCR Gene unterhalb des unteren Limits der Quantifizierung ( $10^{-4}$ ) gemessen anhand von PCR, und / oder kein Nachweis des bcr/abl Gens (Ph<sup>+</sup>) und / oder kein Nachweis des t[4;11] Chromosoms definiert ist

b: Für die Studie MT103-202 bezieht sich das N auf die Anzahl der Patienten in der Dosiskohorte, die konstant 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab erhielten (konform zu den Angaben in der Fachinformation)

c: In der Studie MT103-203 (BLAST) wurde das 95 %-KI mithilfe der exakten Binomialverteilung ermittelt. In der Studie MT103-202 wurde das exakte zweiseitige 95 %-KI nach Clopper-Pearson dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung

Quelle: (Amgen 2013, 2016)

Mit einer Ansprechrate von nahezu 80 % des Prim EP FAS sprach die große Mehrzahl der Patienten in Studie MT103-203 (BLAST) auf die Therapie mit Blinatumomab an. Nahezu alle ansprechenden Patienten erzielten dabei sehr rasch, bereits innerhalb des ersten Behandlungszyklus, eine komplette Remission (77,9 %). Nur zwei zusätzliche Patienten erreichten im Folgezyklus noch ein Ansprechen, so dass insgesamt 79,6 % der Patienten in der Studie MT103-203 (BLAST) eine komplette MRD-Remission erzielten (vgl. Tabelle 4-38).

In der Verträglichkeitsstudie MT103-202 war die Ansprechrate der Patienten der Dosiskohorte, die konstant 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab erhielten, mit 88,2 % vergleichbar. In dieser Studie erzielten alle ansprechenden Patienten bereits zum Ende des Zyklus 1 eine komplette Remission (vgl. Tabelle 4-38).

Insgesamt erreichte der Großteil der Patienten beider vorliegender Studien (MT103-203 (BLAST), MT103-202) sehr rasch eine komplette MRD-Remission, die einen erheblichen patientenrelevanten Endpunkt darstellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) und die sich positiv auf das OS der Patienten auswirkt, wie bereits in verschiedenen wissenschaftlichen Publikationen sowie in der Landmark-Analyse (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1) nachgewiesen werden konnte.

**Zeit bis zur kompletten MRD-Remission**

Tabelle 4-39: Zeit bis zur kompletten MRD-Remission – weitere Untersuchungen

<b>Komplette MRD-Remission: Zeit bis zur kompletten MRD-Remission</b>				
<b>Studie</b>	<i>Anteil der Patienten mit kompletter MRD-Remission nach 4 Zyklen</i>	<i>Zeit bis zur kompletten MRD-Remission (in Tagen)</i>		
	<b>n/N<sup>a</sup> (%)</b> <b>[95 %-KI]<sup>b</sup></b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median</b>	<b>Min, Max</b>
MT103-203 (BLAST)	90/113 (79,6 %) [71,0 %; 86,6 %]	29,6 (7,5)	29,0	5, 71
MT103-202	15/17 (88,2 %) [63,6 %; 98,5 %]	—	—	—

a: Für die Studie MT103-202 bezieht sich das N auf die Anzahl der Patienten in der Dosiskohorte, die konstant 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab erhielten (konform zu den Angaben in der Fachinformation).

b: In der Studie MT103-203 (BLAST) wurde das 95 %-KI mithilfe der exakten Binomialverteilung ermittelt. In der Studie MT103-202 wurde das exakte zweiseitige 95 %-KI nach Clopper-Pearson dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MRD: Minimale Resterkrankung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: (Amgen 2013, 2016)

Die Ergebnisse bezüglich der Dauer bis zum Eintreten einer kompletten MRD-Remission in Studie MT103-203 (BLAST) verdeutlichen, dass unter Therapie mit Blinatumomab sehr rasch, nach median 29 Tagen bzw. 1 Zyklus Blinatumomab, eine komplette MRD-Remission erreicht wird (vgl. Tabelle 4-39). Bereits nach fünf Tagen konnte bei einem Patienten, bei dem schon zu diesem Zeitpunkt eine zusätzliche, nicht im Studienprotokoll vorgeschriebene MRD-Messung durchgeführt wurde, eine komplette MRD-Remission nachgewiesen werden.

**Dauer der kompletten MRD-Remission**

Tabelle 4-40: Dauer der kompletten MRD-Remission – weitere Untersuchungen

<b>Dauer der kompletten MRD-Remission</b>					
<b>Studie</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N<sup>a</sup>(%)</b>		<b>Patienten ohne Ereignis n/N<sup>a</sup> (%)</b>		<b>Mediane Dauer (in Monaten) der kompletten MRD-Remission [95 %-KI]<sup>b</sup></b>
<b>Datenschnitt 01.06.2017 (Langzeitdaten)</b>					
MT103-203 (BLAST)	Gesamt	51/85 (60,0 %)	Gesamt	34/85 (40,0 %)	17,9 [13,3; 23,2]
	MRD-Rezidiv	16/85 (18,8 %)			
	Hämatologisches Rezidiv	16/85 (18,8 %)			
	Sekundäre Leukämie	0/85 (0,0 %)			
	Tod	19/85 (22,4 %)			
<b>Datenschnitt 05.08.2015 (MT103-203)</b>					
MT103-203 (BLAST)	Gesamt	45/85 (52,9 %)	Gesamt	40/85 (47,1 %)	17,3 [12,6; 23,3]
	MRD-Rezidiv	16/85 (18,8 %)			
	Hämatologisches Rezidiv	13/85 (15,3 %)			
	Sekundäre Leukämie	0/85 (0,0 %)			
	Tod	16/85 (18,8 %)			
<p>a: Enthält sowohl Patienten des Key Secondary Endpoint Full-Analysis-Set (Key Sec EP FAS) als auch Patienten des Primary Endpoint Full-Analysis-Set (Prim EP FAS), die zum Ende des Zyklus 1 eine komplette MRD-Remission hatten.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung</p> <p>Quelle: (Amgen 2016, 2018)</p>					

Wie in Tabelle 4-40 zu sehen ist, erreichten Patienten der Studie MT103-203 (BLAST) eine komplette MRD-Remission nicht nur schnell, sondern auch dauerhaft. Insgesamt blieb knapp die Hälfte der Patienten während der gesamten Dauer der Nachbeobachtungsperiode ohne Ereignis bzw. MRD-negativ (34/85; 40,0 %), die mediane Dauer der MRD-Remission betrug nahezu 1,5 Jahre. Die lang anhaltende Dauer der MRD-Remission bedeutet gleichzeitig, dass die Patienten in dieser Zeit kein Rezidiv erleiden, welches die Lebensqualität der ALL Patienten stark negativ beeinträchtigen würde (Health Quality Ontario et al. 2016).



**MRD-Level**

Tabelle 4-41: Veränderung im MRD-Level von Baseline bis zum Zyklus 1 (Patienten ohne komplette MRD-Remission)

Veränderung im Baseline MRD-Level bis zum Zyklus 1 MRD-Level (Patienten ohne komplette MRD-Remission)								
Studie	Baseline MRD-Level	Zyklus 1 MRD-Level						Gesamt
		10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-1</sup>	n.a.	
MT103-203 (BLAST)	n.a.	0	1	0	0	0	0	1
	10 <sup>-5</sup>	0	0	0	0	0	0	0
	10 <sup>-4</sup>	0	1	0	0	0	0	1
	10 <sup>-3</sup>	1	6	2	0	1	0	10
	10 <sup>-2</sup>	0	4	2	0	1	0	7
	10 <sup>-1</sup>	1	0	0	0	0	2	3
	Gesamt	2	12	4	0	2	2	22

MRD: Minimale Resterkrankung; n.a.: nicht anwendbar  
Quelle: (Amgen 2016)

Auch die Mehrzahl (14/22 bzw. über 60 %) der Patienten, die bis zum Ende des Zyklus 1 keine komplette MRD-Remission erreicht hatten, erzielten zumindest eine Verbesserung hin zu einem geringeren MRD-Level (s. Tabelle 4-41, grün markiert). Dabei erreichte einer von drei Patienten, die zu Baseline ein MRD-Level von 10<sup>-1</sup> hatten, eine Verbesserung des MRD-Levels auf 10<sup>-5</sup>. Sieben von zehn Patienten, die zu Baseline ein MRD-Level von 10<sup>-3</sup> hatten, zeigten eine Verbesserung des MRD-Levels auf ≤ 10<sup>-4</sup>. Bei sechs von sieben Patienten zeigte sich eine Reduktion des MRD-Levels von 10<sup>-2</sup> auf ≤ 10<sup>-3</sup>. Bei drei Patienten blieb das MRD-Level unverändert (grau markiert) während sich bei zwei Patienten eine Verschlechterung des MRD-Levels zeigte (rot markiert).

Insgesamt ist somit anhand der deskriptiven Auswertung des MRD-Levels zu beobachten, dass Patienten der Studie MT103-203 (BLAST), die keine komplette MRD-Remission erreicht hatten, durch die Behandlung mit Blinatumomab eine Verbesserung des MRD-Levels erzielen konnten.

***Ergebnisse für komplette MRD-Remission anhand von Sensitivitätsanalysen***

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Endpunkte komplette MRD-Remission und Dauer der kompletten MRD-Remission sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Amgen 2014c, 2016).

*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 4-12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da eine einarmige Phase II Studie (MT103-203 (BLAST)) und eine Dosisfindungsstudie (20120148) mit unterschiedlicher Datenbasis für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % herangezogen wurden, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

**4.3.2.3.3 Morbidität (Symptome) – 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 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MT103-203 (BLAST)	<p>Der Endpunkt Morbidität und die darin beinhalteten Symptome wurden mittels der EORTC QLQ-C30 und EQ-5D Fragebögen erhoben.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem globalen Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten. Für den Endpunkt Morbidität werden die folgenden Symptomskalen berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerz</li> <li>• Atemnot</li> <li>• Insomnie</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Obstipation</li> <li>• Diarrhö</li> </ul> <p>Mithilfe von Score-Punkten (1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) wurden die Fragen von den Patienten bewertet und umgerechnet auf einer Skala von 0 bis 100 abgebildet, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt.</p> <p>Der EQ-5D-3L-Fragebogen umfasst den deskriptiven EQ-5D und die EQ VAS. In dem deskriptiven EQ-5D sind die folgenden fünf Dimensionen erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobilität</li> <li>• Selbstversorgung</li> <li>• Allgemeine Tätigkeiten</li> <li>• Schmerz / Körperliche Beschwerden</li> <li>• Angst / Niedergeschlagenheit</li> </ul> <p>Die fünf Dimensionen sind nach der Likert-Skala mit den Antwortmöglichkeiten 1 bis 3 skaliert (1 = Keine Probleme, 2 = Wenige Probleme, 3 = Extreme Probleme). Die EQ VAS besteht aus vertikalen visuellen Analogskala, um den derzeitigen Gesundheitszustand des Patienten auf einer Skala von 0 = schlechtestmöglicher Gesundheitszustand bis 100 = bestmöglicher Gesundheitszustand zu bewerten.</p> <p>Die Erhebung der Morbidität mithilfe beider Fragebögen fand zu Baseline und am Ende von jedem Behandlungszyklus (Tag 29 ± 1 Tag) statt. Zusätzlich wurden die Fragebögen bei der Nachbeobachtung in Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24 erhoben.</p> <p>Wenn mehr als die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet wurden, wurden die fehlenden Werte den beantworteten Fragen zugerechnet. Fehlten mehr als die Hälfte der Antworten, wurde der Bereich oder die Einzelfrage als fehlend gewertet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts Morbidität (Symptome) erfolgt zuerst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten aller Symptomskalen bzw. Dimensionen. Die Rücklaufquoten wurden definiert als die Anzahl der Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten innerhalb von vier Zyklen ausgefüllt haben, dividiert durch einen variierenden Nenner N, der anhand drei unterschiedlicher Methoden berechnet wurde (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Es werden folgende Hauptanalysen untersucht:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>(Responderanalyse) Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30</u> Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum ab Baseline und Eintreten einer Erhöhung des Scores um zehn Punkte.</li> <li>• <u>(Responderanalyse) Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome und der EQ VAS aus dem EQ-5D</u> Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum ab Baseline und Eintreten einer Verringerung des Scores um sieben Punkte.</li> </ul> <p>Des Weiteren werden folgende unterstützende Analysen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Veränderung ab Baseline der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</u> Der Endpunkt beschreibt die Veränderungen ab Baseline bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, dargestellt für vier Behandlungszyklen.</li> <li>• <u>Veränderung ab Baseline der Symptomskalen des EQ-5D</u> Der Endpunkt beschreibt die Veränderungen ab Baseline bei den Symptomskalen des EQ-5D Fragebogens, dargestellt für vier Behandlungszyklen.</li> </ul> <p>Alle Analysen bezogen sich jeweils auf das EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-Analyse-Set, welches die FAS Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D umfasste.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; EQ VAS: EuroQol visuelle Analogskala; FAS: Full-Analysis-Set Quelle: (Amgen 2016)</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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Morbidität (Symptome) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MT103-203 (BLAST)	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es sich bei Studie MT103-203 (BLAST) um eine einarmige Phase II Studie 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 Morbidität (Symptome) in der Studie MT103-203 (BLAST) wiedergegeben. Die Erhebung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 sowie dem EQ-5D Fragebogen wurde anhand der Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome evaluiert. Relevant bei der Auswertung von PRO sind die Rücklaufquoten dieser Fragebögen. Grundsätzlich ergeben sich die Rücklaufquoten aus der Anzahl der Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch den Nenner (N). Die Berechnung der Rücklaufquoten wird dabei anhand von drei unterschiedlichen Methoden dargestellt, in denen unterschiedliche Kriterien für die Definition des Nenners (N) herangezogen werden:

1. N = FAS = 116
2. N = FAS – Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt bereits verstorben waren
3. N = FAS – Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen bzw. denen der Fragebogen im Rahmen der Studie zur Beantwortung vorgelegt wurde

Die Rücklaufquoten aller Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-3L (EQ-5D und EQ-VAS) Fragebogen zu den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der ersten vier Behandlungszyklen werden in Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		
	Full-Analysis-Set (FAS): Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten haben (ITT).		Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Lage waren, den Frage- bogen auszufüllen bzw. denen der Fragebogen im Rahmen der Studie zur Beantwortung vorgelegt wurde
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>c</sup> (%)
<b>Fatigue</b>			
Baseline	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	57/116 (49,1%)	57/114 (50,0%)	57/70 (81,4%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		
	Full-Analysis-Set (FAS): Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten haben (ITT).		Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Lage waren, den Frage- bogen auszufüllen bzw. denen der Fragebogen im Rahmen der Studie zur Beantwortung vorgelegt wurde
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>c</sup> (%)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>			
Baseline	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	57/116 (49,1%)	57/114 (50,0%)	57/70 (81,4%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<b>Schmerz</b>			
Baseline	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	57/116 (49,1%)	57/114 (50,0%)	57/70 (81,4%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<b>Atemnot</b>			
Baseline	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)
Tag 29, Zyklus 1	88/116 (75,9%)	88/115 (76,5%)	88/108 (81,5%)
Tag 29, Zyklus 2	57/116 (49,1%)	57/114 (50,0%)	57/70 (81,4%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<b>Insomnie</b>			
Baseline	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	57/116 (49,1%)	57/114 (50,0%)	57/70 (81,4%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<b>Appetitlosigkeit</b>			
Baseline	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	57/116 (49,1%)	57/114 (50,0%)	57/70 (81,4%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		
	Full-Analysis-Set (FAS): Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten haben (ITT).		Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Lage waren, den Frage- bogen auszufüllen bzw. denen der Fragebogen im Rahmen der Studie zur Beantwortung vorgelegt wurde
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>c</sup> (%)
<b>Obstipation</b>			
Baseline	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<b>Diarrhö</b>			
Baseline	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<p>a: Anzahl der Patienten zu Baseline.  b: Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren. Patienten, die während des Behandlungszyklus in die Nachbeobachtungsphase gewechselt und verstorben sind, wurden als verstorbene Patienten jenes Zyklus gezählt, indem ihr Todesdatum dem entsprechenden Studientag zugeordnet wurde  c: Anzahl der Patienten, die die Visite am Tag 29 des jeweiligen Behandlungszyklus beendet haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die verstorben sind, die ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben, die nach Entscheidung des Studiensponsors die Studie verlassen haben oder deren Verbleib nicht dokumentiert ist.  EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-treat  Quelle: (Amgen 2018)</p>			

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung (EQ-5D) und bei der EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		
	Full-Analysis-Set (FAS): Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten haben (ITT).		Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Lage waren, den Frage- bogen auszufüllen bzw. denen der Fragebogen im Rahmen der Studie zur Beantwortung vorgelegt wurde
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>c</sup> (%)
<b>Mobilität</b>			
Baseline	103/116 (88,8%)	103/116 (88,8%)	103/116 (88,8%)
Tag 29, Zyklus 1	88/116 (75,9%)	88/115 (76,5%)	88/108 (81,5%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)
Tag 29, Zyklus 3	27/116 (23,3%)	27/110 (24,6%)	27/30 (90,0%)
Tag 29, Zyklus 4	14/116 (12,1%)	14/104 (13,5%)	14/19 (73,7%)
<b>Selbstversorgung</b>			
Baseline	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)
Tag 29, Zyklus 1	87/116 (75,0%)	87/115 (75,7%)	87/108 (80,6%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)
Tag 29, Zyklus 3	27/116 (23,3%)	27/110 (24,6%)	27/30 (90,0%)
Tag 29, Zyklus 4	14/116 (12,1%)	14/104 (13,5%)	14/19 (73,7%)
<b>Allgemeine Tätigkeiten</b>			
Baseline	103/116 (88,8%)	103/116 (88,8%)	103/116 (88,8%)
Tag 29, Zyklus 1	88/116 (75,9%)	88/115 (76,5%)	88/108 (81,5%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)
Tag 29, Zyklus 3	27/116 (23,3%)	27/110 (24,6%)	27/30 (90,0%)
Tag 29, Zyklus 4	14/116 (12,1%)	14/104 (13,5%)	14/19 (73,7%)
<b>Schmerz / Körperliche Beschwerden</b>			
Baseline	103/116 (88,8%)	103/116 (88,8%)	103/116 (88,8%)
Tag 29, Zyklus 1	88/116 (75,9%)	88/115 (76,5%)	88/108 (81,5%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)
Tag 29, Zyklus 3	27/116 (23,3%)	27/110 (24,6%)	27/30 (90,0%)
Tag 29, Zyklus 4	14/116 (12,1%)	14/104 (13,5%)	14/19 (73,7%)
<b>Angst / Niedergeschlagenheit</b>			
Baseline	103/116 (88,8%)	103/116 (88,8%)	103/116 (88,8%)
Tag 29, Zyklus 1	88/116 (75,9%)	88/115 (76,5%)	88/108 (81,5%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)



Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		
	Full-Analysis-Set (FAS): Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten haben (ITT).		Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Lage waren, den Frage- bogen auszufüllen bzw. denen der Fragebogen im Rahmen der Studie zur Beantwortung vorgelegt wurde
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>c</sup> (%)
Tag 29, Zyklus 3	27/116 (23,3%)	27/110 (24,6%)	27/30 (90,0%)
Tag 29, Zyklus 4	14/116 (12,1%)	14/104 (13,5%)	14/19 (73,7%)
<b>EQ VAS</b>			
Baseline	100/116 (86,2%)	100/116 (86,2%)	100/116 (86,2%)
Tag 29, Zyklus 1	90/116 (77,6%)	90/115 (78,3%)	90/108 (83,3%)
Tag 29, Zyklus 2	57/116 (49,1%)	57/114 (50,0%)	57/70 (81,4%)
Tag 29, Zyklus 3	27/116 (23,3%)	27/110 (24,6%)	27/30 (90,0%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
a: Anzahl der Patienten zu Baseline. b: Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren. Patienten, die während des Behandlungszyklus in die Nachbeobachtungsphase gewechselt wurden und verstorben sind, wurden als verstorbene Patienten jenes Zyklus gezählt. c: Anzahl der Patienten, die die Visite am Tag 29 des jeweiligen Behandlungszyklus beendet haben. Ausge- schlossen wurden Patienten, die verstorben sind, die ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben, die nach Entscheidung des Studiensponsors die Studie verlassen haben oder deren Verbleib nicht dokumentiert ist. EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; EQ VAS: EuroQol visuelle Analogskala; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-treat Quelle: (Amgen 2018)			

Die in Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45 abgebildeten Rücklaufquoten verdeutlichen, dass die Höhe der Rücklaufquote maßgeblich von der Berechnungsgrundlage der Gesamtpopulation pro Zyklus (N) abhängt. Die Berechnung anhand von Methode 1 und 2 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) weist dabei bereits ab Tag 29 Zyklus 2 Rücklaufquoten < 70 % auf. Die Berechnung der Rücklaufquoten mittels Methode 3 zeigt hingegen über alle Skalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EQ-5D-3L hinweg Rücklaufquoten  $\geq$  70 %.

In der folgenden Tabelle 4-46 wird die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Morbidität (Symptome aus dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse) – weitere Untersuchungen

<b>Morbidität (Symptome)</b>			
<i>Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte</i>			
<b>Symptomskala</b>	<b>Blinatumomab (N=102)</b>		
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Monat) [95 %-KI]</b>
Fatigue	102	54 (52,9)	2,8 [2,3; n.b.]
Übelkeit und Erbrechen	101	23 (22,8)	n.b. [n.b.; n.b.]
Schmerz	102	43 (42,2)	9,8 [3,8; n.b.]
Atemnot	101	31 (30,7)	24,5 [24,5; n.b.]
Insomnie	101	34 (33,7)	n.b. [6,1; n.b.]
Appetitlosigkeit	101	21 (20,8)	n.b. [n.b.; n.b.]
Obstipation	101	14 (13,9)	n.b. [n.b.; n.b.]
Diarrhö	101	29 (28,7)	n.b. [n.b.; n.b.]

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set; n: Anzahl der Patienten im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set die eine klinische relevante Verschlechterung hatten; n.b.: nicht berechenbar  
Quelle: (Amgen 2018)

Eine Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten zu verschiedenen Symptomen trat mit Ausnahme von Fatigue, was etwa die Hälfte der Patienten betraf, trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung bei deutlich weniger als der Hälfte der mit Blinatumomab behandelten Patienten auf (vgl. Tabelle 4-46). Angesichts der MRD-Ansprechrates von 78 % ist davon auszugehen, dass bei den 22 % der Patienten eine Verschlechterung auftrat, die kein Ansprechen zeigten. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hingegen erfuhr – anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre – unter der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab keine Verschlechterung der Symptomlast.

In der folgenden Tabelle 4-47 wird die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ VAS aus dem EQ-5D-3L Fragebogen um sieben Punkte dargestellt. Aufgrund fehlender validierter Schwellenwerte für den deskriptiven EQ-5D wird für die weiteren fünf Dimensionen keine Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Morbidität (EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse) – weitere Untersuchungen

<b>Morbidität</b>			
<i>Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen um sieben Punkte</i>			
<b>Symptomskala</b>	<b>Blinatumomab (N=103)</b>		
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Monat) [95 %-KI]</b>
EQ VAS	100	30 (30,0)	n.b. [n.b.; n.b.]
EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; EQ VAS: EuroQol visuelle Analogskala Quelle: (Amgen 2018)			

Eine klinisch relevante Verschlechterung des EQ VAS trat trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung nur bei weniger als jedem dritten mit Blinatumomab behandelten Patienten auf (vgl. Tabelle 4-47). Angesichts der MRD-Ansprechrates von 78 % ist davon auszugehen, dass bei den 22 % der Patienten eine Verschlechterung auftrat, die kein Ansprechen zeigten. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hingegen erfuhr – anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre – unter der Behandlung mit Blinatumomab keine Verschlechterung der Symptomlast.

In der folgenden Tabelle 4-48 wird unterstützend zu der Responderanalyse (Hauptanalyse) die mittlere Veränderung ab Baseline der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Morbidität (Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittlere Veränderung ab Baseline - weitere Untersuchungen

<b>Symptomskala Zeitpunkt</b>	<b>Blinatumomab (N=102)</b>		
	<b>N</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Mittlere Veränderung ab Baseline (SD)</b>
<b>Fatigue</b>			
Baseline	102	32,68 (23,39)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	31,96 (20,91)	-0,50 (23,33)
Tag 29, Zyklus 2	57	34,50 (26,20)	-1,56 (25,15)
Tag 29, Zyklus 3	26	33,33 (27,22)	-2,14 (26,48)
Tag 29, Zyklus 4	15	22,22 (20,57)	-5,93 (21,36)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>			
Baseline	102	5,72 (15,82)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	4,12 (9,16)	-0,56 (12,92)
Tag 29, Zyklus 2	57	4,39 (9,72)	-2,63 (19,36)
Tag 29, Zyklus 3	26	3,21 (9,45)	-4,49 (23,83)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=102)		
	N	MW (SD)	Mittlere Veränderung ab Baseline (SD)
Tag 29, Zyklus 4	15	2,22 (5,86)	-3,33 (12,91)
<b>Schmerz</b>			
Baseline	102	15,36 (21,84)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	14,23 (19,39)	-2,25 (23,19)
Tag 29, Zyklus 2	57	16,37 (21,01)	0,58 (22,04)
Tag 29, Zyklus 3	26	17,31 (26,87)	3,85 (18,44)
Tag 29, Zyklus 4	15	13,33 (18,04)	1,11 (14,73)
<b>Atemnot</b>			
Baseline	102	14,38 (23,22)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	88	12,12 (20,95)	-2,65 (26,37)
Tag 29, Zyklus 2	57	10,53 (20,08)	-7,02 (24,99)
Tag 29, Zyklus 3	26	12,82 (28,40)	-8,97 (24,14)
Tag 29, Zyklus 4	15	6,67 (13,80)	-8,89 (19,79)
<b>Insomnie</b>			
Baseline	102	21,57 (28,01)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	21,35 (27,18)	-0,75 (28,86)
Tag 29, Zyklus 2	57	25,73 (28,18)	1,75 (24,74)
Tag 29, Zyklus 3	26	23,08 (27,92)	-2,56 (16,12)
Tag 29, Zyklus 4	15	22,22 (20,57)	-2,22 (19,79)
<b>Appetitlosigkeit</b>			
Baseline	102	14,71 (26,36)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	11,99 (24,23)	-1,87 (28,14)
Tag 29, Zyklus 2	57	7,60 (18,92)	-9,94 (30,84)
Tag 29, Zyklus 3	26	8,97 (20,13)	-11,54 (38,81)
Tag 29, Zyklus 4	15	4,44 (11,73)	-17,78 (24,77)
<b>Obstipation</b>			
Baseline	101	4,62 (14,93)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	4,49 (16,81)	0,38 (11,85)
Tag 29, Zyklus 2	56	6,55 (18,44)	2,42 (14,13)
Tag 29, Zyklus 3	26	3,85 (19,61)	-5,13 (18,12)
Tag 29, Zyklus 4	15	2,22 (8,61)	-4,44 (21,33)
<b>Diarrhö</b>			
Baseline	101	7,59 (18,18)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	9,74 (20,23)	1,52 (25,73)
Tag 29, Zyklus 2	56	6,55 (13,36)	0,00 (19,25)
Tag 29, Zyklus 3	26	11,54 (22,98)	5,13 (27,80)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=102)		
	N	MW (SD)	Mittlere Veränderung ab Baseline (SD)
Tag 29, Zyklus 4	15	2,22 (8,61)	-4,44 (21,33)
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittlere Veränderung; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung Quelle: (Amgen 2018)			

Die Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) zu den Symptomskalen und Punktwerten der Einzelsymptome blieb während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Eine Verringerung des Scores geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, wobei eine Veränderung um mehr als 10 Punkte als klinisch relevant gilt. Insgesamt zeigen 4 Subskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit) eine konstante Verbesserung, mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Appetitlosigkeit im Laufe der Behandlung. Bei den anderen 4 Subskalen (Schmerz, Insomnie, Obstipation, Diarrhö) gab es nur geringfügige, klinisch nicht relevante Veränderungen. Die Ergebnisse der unterstützenden Analyse zeigen, dass sich die per EORTC QLQ-C30 bewertete Symptomlast der Patienten ab Baseline in vielen der erfassten Skalen verbessert (vgl. Tabelle 4-48).

Insgesamt bekräftigen die Ergebnisse der unterstützenden Analyse der Veränderung ab Baseline des EORTC QLQ-C30 Fragebogens bzgl. der Symptomskalen die der Hauptanalyse, als dass sich die Morbidität unter der Behandlung mit Blinatumomab nicht verschlechtert.

In der folgenden Tabelle 4-49 wird unterstützend zu der Responderanalyse (Hauptanalyse) die mittlere Veränderung ab Baseline der Symptome und der EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Morbidität (EQ VAS und Symptome aus dem EQ-5D Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittlere Veränderung ab Baseline - weitere Untersuchungen

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=102)		
	N	MW (SD)	Mittlere Veränderung ab Baseline (SD)
<b>EQ VAS</b>			
Baseline	100	68,12 (21,09)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	90	70,43 (21,88)	4,33 (21,17)
Tag 29, Zyklus 2	57	68,63 (22,16)	3,30 (23,01)
Tag 29, Zyklus 3	27	74,93 (15,40)	8,56 (19,71)
Tag 29, Zyklus 4	15	80,17 (13,26)	14,32 (18,14)
<b>Mobilität</b>			
Baseline	103	1,14 (0,34)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	88	1,15 (0,36)	0,02 (0,34)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=102)		
	N	MW (SD)	Mittlere Veränderung ab Baseline (SD)
Tag 29, Zyklus 2	56	1,14 (0,35)	-0,04 (0,33)
Tag 29, Zyklus 3	27	1,19 (0,40)	-0,04 (0,44)
Tag 29, Zyklus 4	14	1,07 (0,27)	-0,21 (0,43)
<b>Selbstversorgung</b>			
Baseline	102	1,07 (0,25)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	87	1,07 (0,25)	-0,02 (0,22)
Tag 29, Zyklus 2	56	1,09 (0,35)	0,00 (0,33)
Tag 29, Zyklus 3	27	1,19 (0,40)	0,00 (0,28)
Tag 29, Zyklus 4	14	1,14 (0,36)	-0,08 (0,28)
<b>Allgemeine Tätigkeiten</b>			
Baseline	103	1,53 (0,65)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	88	1,57 (0,58)	0,01 (0,67)
Tag 29, Zyklus 2	56	1,55 (0,63)	-0,02 (0,65)
Tag 29, Zyklus 3	27	1,41 (0,64)	-0,11 (0,58)
Tag 29, Zyklus 4	14	1,36 (0,50)	-0,14 (0,53)
<b>Schmerz / Körperliche Beschwerden</b>			
Baseline	103	1,40 (0,51)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	88	1,32 (0,47)	-0,10 (0,53)
Tag 29, Zyklus 2	56	1,36 (0,48)	-0,07 (0,53)
Tag 29, Zyklus 3	27	1,37 (0,49)	-0,11 (0,58)
Tag 29, Zyklus 4	14	1,21 (0,43)	-0,21 (0,58)
<b>Angst / Niedergeschlagenheit</b>			
Baseline	103	1,42 (0,55)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	88	1,35 (0,53)	-0,09 (0,52)
Tag 29, Zyklus 2	56	1,41 (0,56)	-0,20 (0,48)
Tag 29, Zyklus 3	27	1,56 (0,51)	-0,11 (0,58)
Tag 29, Zyklus 4	14	1,50 (0,52)	-0,07 (0,62)
EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; EQ VAS: EuroQol visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittlere Veränderung; SD: Standardabweichung Quelle: (Amgen 2018)			

Bei der Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) auf der visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand (EQ VAS), auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einstufen, kam es während der Behandlung mit Blinatumomab zu einer stetigen Verbesserung. In den Zyklen 3 und 4 war diese mit einer Veränderung um mehr als 7 Punkte klinisch relevant (Ende Zyklus

1: +4,33; Ende Zyklus 2: +3,30; Ende Zyklus 3: +8,56; Ende Zyklus 4: +14,32) (vgl. Tabelle 4-49). Die 5 Dimensionen aus dem EQ-5D Fragebogen (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz / Körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit) blieben während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Die höchste, klinisch nicht relevante Veränderung der Scorewerte des EQ-5D Fragebogens lag auf einer Skala von 1-3 zwischen + 0,02 und -0,21, wobei 1 keine Probleme und 3 extreme Probleme bedeutet.

Insgesamt bekräftigen die Ergebnisse der unterstützenden Analyse der Veränderung ab Baseline des EQ-5D Fragebogens bzgl. der EQ VAS sowie bzgl. der Symptomskalen die der Hauptanalyse, als dass der Gesundheitszustand der Patienten, die mit Blinatumomab therapiert werden, erhalten bleibt und sich tendenziell verbessert (siehe EQ VAS).

*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 4-13: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da eine einarmige Phase II Studie (MT103-203 (BLAST)) für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % herangezogen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

#### 4.3.2.3.3.4 Lebensqualität – 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 4-50: Operationalisierung von dem Endpunkt Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MT103-203 (BLAST)	<p>Der Endpunkt Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben.</p> <p>Für die Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde die Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> <p>Mithilfe von Score-Punkten (1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) wurden die Fragen von den Patienten bewertet und umgerechnet auf einer Skala von 0 bis 100 abgebildet, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität darstellt.</p> <p>Die Erhebung der Morbidität mithilfe beider Fragebögen fand zu Baseline und am Ende von jedem Behandlungszyklus (Tag 29 ± 1 Tag) statt. Zusätzlich wurden die Fragebögen bei der Nachbeobachtung in Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24 erhoben.</p> <p>Wenn mehr als die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet wurden, wurden die fehlenden Werte den beantworteten Fragen zugerechnet. Fehlten mehr als die Hälfte der Antworten, wurde der Bereich oder die Einzelfrage als fehlend gewertet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts Lebensqualität erfolgt zuerst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten der Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und aller Funktionsskalen. Die Rücklaufquoten wurden definiert als die Anzahl der Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten innerhalb von vier Zyklen ausgefüllt haben, dividiert durch einen variierenden Nenner N, der anhand drei unterschiedlicher Methoden berechnet wurde (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Es wird folgende Hauptanalyse untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>(Responderanalyse) Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30</u> Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum ab Baseline und Eintreten einer Verminderung des Scores um zehn Punkte.</li> </ul> <p>Des Weiteren wird folgende unterstützende Analyse untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Veränderung ab Baseline der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30</u> Der Endpunkt beschreibt die Veränderungen ab Baseline der Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens dargestellt für vier Behandlungszyklen.</li> </ul> <p>Alle Analysen bezogen sich auf das EORTC QLQ-C30 Analyse-Set, welches die FAS Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-Baseline Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 umfasste.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set Quelle: (Amgen 2013)</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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MT103-203 (BLAST)	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es sich bei Studie MT103 203 (BLAST) um eine einarmige Phase II Studie handelt, ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene nicht bewertbar.

*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 Lebensqualität in der Studie MT103-203 (BLAST) wiedergegeben. Die Erhebung der Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden anhand der Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome evaluiert. Die Berechnung der Rücklaufquoten wird ebenfalls anhand von drei unterschiedlichen Methoden dargestellt, in denen der Nenner (N) variiert wird:

1.  $N = \text{FAS} = 116$
2.  $N = \text{FAS} - \text{Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorben sind}$
3.  $N = \text{FAS} - \text{Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen bzw. denen der Fragebogen im Rahmen der Studie zur Beantwortung vorgelegt wurde}$

Die Rücklaufquoten der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der ersten vier Behandlungszyklen werden in Tabelle 4-52 dargestellt.

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten bei der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab		
	Full-Analysis-Set (FAS): Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten haben (ITT).		Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen bzw. denen der Fragebogen im Rahmen der Studie zur Beantwortung vorgelegt wurde
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>c</sup> (%)
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>			
Baseline	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<b>Körperliche Funktion</b>			
Baseline	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)	102/116 (87,9%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	57/116 (49,1%)	57/114 (50,0%)	57/70 (81,4%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<b>Kognitive Funktion</b>			
Baseline	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<b>Emotionale Funktion</b>			
Baseline	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<b>Soziale Funktion</b>			
Baseline	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab		
	Full-Analysis-Set (FAS): Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhalten haben (ITT).		Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen bzw. denen der Fragebogen im Rahmen der Studie zur Beantwortung vorgelegt wurde
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>c</sup> (%)
<b>Rollenfunktion</b>			
Baseline	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)	101/116 (87,1%)
Tag 29, Zyklus 1	89/116 (76,7%)	89/115 (77,4%)	89/108 (82,4%)
Tag 29, Zyklus 2	57/116 (49,1%)	57/114 (50,0%)	57/70 (81,4%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>			
Baseline	100/116 (86,2%)	100/116 (86,2%)	100/116 (86,2%)
Tag 29, Zyklus 1	87/116 (75,0%)	87/115 (75,7%)	87/108 (80,6%)
Tag 29, Zyklus 2	56/116 (48,3%)	56/114 (49,1%)	56/70 (80,0%)
Tag 29, Zyklus 3	26/116 (22,4%)	26/110 (23,6%)	26/30 (86,7%)
Tag 29, Zyklus 4	15/116 (12,9%)	15/104 (14,4%)	15/19 (79,0%)
<p>a: Anzahl der Patienten zu Baseline.</p> <p>b: Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren. Patienten, die während des Behandlungszyklus in die Nachbeobachtungsphase gewechselt wurden und verstorben sind, wurden als verstorbene Patienten jenes Zyklus gezählt.</p> <p>c: Anzahl der Patienten, die die Visite am Tag 29 des jeweiligen Behandlungszyklus beendet haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die verstorben sind, die ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben, die nach Entscheidung des Studiensponsors die Studie verlassen haben oder deren Verbleib nicht dokumentiert ist.</p> <p>EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-treat</p> <p>Quelle: (Amgen 2018)</p>			

In der folgenden Tabelle 4-53 wird die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte dargestellt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Lebensqualität (Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse) – weitere Untersuchungen

<b>Lebensqualität</b>			
<i>Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte</i>			
<b>Funktionsskala</b>	<b>Blinatumomab (N=102)</b>		
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Monat) [95 %-KI]</b>
Allgemeiner Gesundheitszustand	101	31 (30,7)	n.b. [18,2; n.b.]
Körperliche Funktion	102	36 (35,3)	20,4 [7,1; n.b.]
Kognitive Funktion	101	43 (42,6)	n.b. [2,6; n.b.]
Emotionale Funktion	101	25 (24,8)	n.b. [n.b.; n.b.]
Soziale Funktion	101	39 (38,6)	n.b. [3,7; n.b.]
Rollenfunktion	100	48 (48,0)	4,0 [2,3; n.b.]
Finanzielle Schwierigkeiten	98	23 (23,5)	n.b. [n.b.; n.b.]

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar  
Quelle: (Amgen 2018)

Bei der Mehrzahl der Patienten kam es trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung und anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre, während der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten (vgl. Tabelle 4-53).

Nur bei jedem vierten Patienten kam es zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion (24,8 %) oder der finanziellen Schwierigkeiten (23,5 %), bei etwa jedem dritten Patienten der sozialen Funktion (38,6 %), der körperlichen Funktion (35,3 %) oder des allgemeinen Gesundheitszustands (30,7 %). Die kognitive Funktion verschlechterte sich bei 42,6 % und der allgemeine Gesundheitszustand bei etwa der Hälfte (48,0 %) der Patienten klinisch relevant. Angesichts der MRD-Ansprechrates von 78 % ist davon auszugehen, dass insbesondere bei den 22 % der Patienten eine Verschlechterung auftrat, die kein Ansprechen zeigten.

In der folgenden Tabelle 4-54 wird unterstützend zu der Responderanalyse (Hauptanalyse) die mittlere Veränderung ab Baseline der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Lebensqualität (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mittlere Veränderung ab Baseline - weitere Untersuchungen

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=102)		
	N	MW (SD)	Mittlere Veränderung ab Baseline (SD)
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>			
Baseline	101	67,16 (18,29)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	69,66 (19,31)	2,46 (18,49)
Tag 29, Zyklus 2	56	66,37 (23,57)	2,58 (23,29)
Tag 29, Zyklus 3	26	72,76 (18,79)	8,97 (21,20)
Tag 29, Zyklus 4	15	76,11 (13,31)	4,44 (19,12)
<b>Körperliche Funktion</b>			
Baseline	102	81,83 (17,56)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	82,40 (17,95)	0,30 (12,49)
Tag 29, Zyklus 2	57	82,11 (19,16)	1,87 (13,02)
Tag 29, Zyklus 3	26	82,05 (18,64)	2,56 (11,48)
Tag 29, Zyklus 4	15	84,89 (16,80)	1,33 (11,04)
<b>Kognitive Funktion</b>			
Baseline	101	84,82 (19,02)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	83,15 (20,64)	-1,70 (16,19)
Tag 29, Zyklus 2	56	80,36 (21,35)	-1,52 (20,61)
Tag 29, Zyklus 3	26	82,05 (21,04)	1,28 (21,56)
Tag 29, Zyklus 4	15	86,67 (20,12)	-3,33 (20,12)
<b>Emotionale Funktion</b>			
Baseline	101	72,36 (24,49)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	76,81 (20,85)	4,20 (20,45)
Tag 29, Zyklus 2	56	72,67 (22,41)	4,75 (19,94)
Tag 29, Zyklus 3	26	70,30 (24,73)	6,52 (25,21)
Tag 29, Zyklus 4	15	80,56 (17,44)	4,44 (16,33)
<b>Soziale Funktion</b>			
Baseline	101	59,74 (33,36)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	68,54 (26,40)	10,42 (31,80)
Tag 29, Zyklus 2	56	66,67 (30,65)	11,82 (32,02)
Tag 29, Zyklus 3	26	67,95 (28,64)	10,26 (30,58)
Tag 29, Zyklus 4	15	80,00 (22,00)	12,22 (33,01)

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab (N=102)		
	N	MW (SD)	Mittlere Veränderung ab Baseline (SD)
<b>Rollenfunktion</b>			
Baseline	101	68,15 (30,92)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	89	63,30 (30,17)	-3,98 (30,01)
Tag 29, Zyklus 2	57	64,04 (30,50)	0,29 (30,29)
Tag 29, Zyklus 3	26	70,51 (27,21)	-1,28 (24,91)
Tag 29, Zyklus 4	15	85,56 (19,79)	12,22 (33,01)
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>			
Baseline	100	26,33 (32,24)	n.a.
Tag 29, Zyklus 1	87	25,67 (30,37)	-1,57 (24,07)
Tag 29, Zyklus 2	56	23,21 (29,07)	-4,24 (24,05)
Tag 29, Zyklus 3	26	26,92 (31,30)	-5,13 (24,39)
Tag 29, Zyklus 4	15	22,22 (27,22)	-4,44 (24,77)
EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittlere Veränderung Quelle: (Amgen 2018)			

Die Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) zum globalen Gesundheitszustand und den 5 Funktionsskalen sowie der Skala zu finanziellen Schwierigkeiten aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen blieb während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Eine Erhöhung des Scores geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, wobei eine Veränderung um mehr als 10 Punkte als klinisch relevant gilt. Insgesamt zeigen 3 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) sowie der allgemeine Gesundheitszustand eine konstante Verbesserung, die soziale Funktion verbesserte sich sogar in allen Zyklen klinisch relevant (vgl. Tabelle 4-54). Auf allen weiteren Skalen gab es nur geringfügige, klinisch nicht relevante Veränderungen.

Die Ergebnisse der unterstützenden Analyse zeigen, dass die per EORTC QLQ-C30 bewertete Lebensqualität der Patienten weitgehend stabil bleibt bzw. teilweise klinisch relevant verbessert.

*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 4-14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da eine einarmige Phase II Studie (MT103-203 (BLAST)) für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % herangezogen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

**4.3.2.3.3.5 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 von sicherheitsrelevanten Endpunkten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MT103-203 (BLAST)	<p>Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn. UE wurden entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 erfasst und mittels des medizinischen Wörterbuchs für Regulierungstätigkeiten im Arzneimittelbereich (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Wörterbuch Version 18.0 kodiert.</p> <p>Folgende Inzidenzen wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE nach Therapiebeginn</li> <li>• UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn</li> <li>• SUE nach Therapiebeginn</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn</li> <li>• Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn</li> <li>• UE von besonderem Interesse (basierend auf der Fachinformation (Amgen 2019) und therapiespezifische UE) nach Therapiebeginn <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologische Ereignisse</li> <li>• Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS)</li> <li>• Infusionsreaktionen</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Erhöhte Leberwerte</li> <li>• Tumorlyse-Syndrom</li> <li>• Neutropenie</li> <li>• Pankreatitis</li> <li>• Medikationsfehler</li> </ul> </li> </ul> <p>UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab aufgetreten sind, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder dem Ende der Kernstudie (EoCS) (je nachdem, was später stattfand) dokumentiert. Diese werden als UE nach Therapiebeginn bezeichnet.</p> <p>UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab aufgetreten sind und die vom Prüfarzt als therapiebedingt eingestuft worden sind, wurden als therapiebedingte UE bezeichnet.</p> <p>Die UE von besonderem Interesse wurden nach der Definition der Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) beschrieben. Die Auswahl der dargestellten UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation sowie den therapiespezifischen UE.</p>
MT103-202	<p>Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn. UE wurden entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 erfasst und mittels des medizinischen Wörterbuchs für Regulierungstätigkeiten im Arzneimittelbereich (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Wörterbuch Version 11.0 kodiert.</p>



Studie	Operationalisierung
	<p>Folgende Inzidenzen wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE nach Therapiebeginn</li> <li>• UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn</li> <li>• SUE nach Therapiebeginn</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn</li> <li>• Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn</li> <li>• UE von besonderem Interesse (basierend auf der Fachinformation (Amgen 2019) und therapiespezifische UE) nach Therapiebeginn <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologische Ereignisse</li> <li>• Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS)</li> <li>• Infusionsreaktionen</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Erhöhte Leberwerte</li> <li>• Tumorlyse-Syndrom</li> <li>• Neutropenie</li> <li>• Pankreatitis</li> </ul> </li> </ul> <p>Die UE von besonderem Interesse wurden nach der Definition der Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) beschrieben. Die Auswahl der dargestellten UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation sowie den therapiespezifischen UE</p>
	<p>CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences; CRS: Zytokinfreisetzungs-Syndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EoCS: Ende der Kernstudie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (Amgen 2016)</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: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sicherheitsrelevanten Endpunkte in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MT103-203 (BLAST)	Nein	Ja	Ja	Ja
MT103-202	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es sich bei den Studien MT103-203 (BLAST) und MT103-202 um offene, einarmige Studien handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene nicht möglich.

*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 einschließlich einzelner Komponenten in der Studie MT103-203 (BLAST) wiedergegeben.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Sicherheitsrelevante Endpunkte	Studie MT103-203 (BLAST)	Studie MT103-202
	Blinatumomab (N=116) <sup>a</sup>	Blinatumomab (N=21) <sup>a</sup>
	n/N (%) [95 %-KI]	n/N (%) [95 %-KI] <sup>c</sup>
UE nach Therapiebeginn <sup>b</sup>	116/116 (100,0) [96,9; n.b.]	21/21 (100,0) [83,9; 100,0]
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn <sup>b</sup>	71/116 (61,2) [51,7; 70,1]	17/21 (81,0) [58,1; 94,6]
SUE nach Therapiebeginn <sup>b</sup>	73/116 (62,9) [53,5; 71,7]	10/21 (47,6) [25,7; 70,2]
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn <sup>b</sup>	20/116 (17,2) [10,9; 25,4]	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn <sup>b</sup>	2/116 (1,7) [0,2; 6,1]	0/21 (0,0) [0,0; 16,1]

a: Anzahl der Patienten im FAS.  
b: Unerwünschte Ereignisse, welche während des gesamten Studienzeitraums zwischen der ersten Infusion mit Blinatumomab und 30 Tage nach Ende der letzten Infusion auftraten, sind als UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) definiert. Unerwünschte Ereignisse, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; n.b.: nicht berechenbar;  
SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse  
Quelle: (Amgen 2016, 2018)

Bei allen Patienten (100 %) im FAS der Studien MT103-203 (BLAST) sowie MT103-202 trat mindestens ein UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf (vgl. Tabelle 4-57). Therapiebedingte („treatment-related“) UE traten bei einer Behandlung mit Blinatumomab in der Studie MT103-202 (BLAST) bei 96,6 % (112/116) der Patienten auf, während in der Studie MT103-202 bei allen Patienten (21/21) ein therapiebedingtes UE auftrat.

In der Studie MT103-203 (BLAST) traten bei 61,2 % (71/116) bzw. 51,7 % (60/116) der Patienten UE bzw. therapiebedingte UE von mindestens Grad 3 CTCAE auf (vgl. Tabelle 4-57). Im Vergleich dazu traten in der Studie MT103-202 bei 100,0 % (21/21) bzw. 81,0 % (17/21) UE bzw. therapiebedingte UE von mindestens Grad 3 CTCAE auf.

In der Studie MT103-203 (BLAST) wurden SUE bei 62,9 % (73/116) der Patienten berichtet (vgl. Tabelle 4-57), wobei therapiebedingte SUE traten bei 51,7 % (60/116) der Patienten auftraten. Dem gegenüber wurden in der Studie MT103-202 SUE bei 48 % (10/21) der Patienten berichtet.

Ein geringer Anteil der Patienten aus der Studie MT103-203 (BLAST) (17,2 %) hat die Behandlung mit Blinatumomab aufgrund von UE abgebrochen. In der Studie MT103-202 war der Therapieabbruch aufgrund von UE mit 9,5 % dabei noch geringer (2/21). Ebenfalls gering war die Rate der Todesfälle in Folge eines UE, die in der Studie MT103-203 (BLAST) knapp über 1 % betrug (1,7 %) (vgl. Tabelle 4-57). In der Studie MT103-202 kam es zu keinem

Todesfall aufgrund eines UE (0/21). Nur bei einem Patienten (0,9 %) der Studie MT103-203 (BLAST) kam es zu einem therapiebedingten Todesfall.

Die häufigsten UE (> 20 %), die bei der Behandlung mit Blinatumomab in der Studie MT103-203 (BLAST) auftraten, waren Fieber (103/116; 88,8 %), Kopfschmerzen (44/116; 37,9 %), Tremor (35/116; 30,2 %), Schüttelfrost (30/116; 25,9 %), Fatigue (28/116; 24,1 %), Übelkeit (27/116; 23,3 %) und Erbrechen (26/116; 22,4 %). In der Studie MT103-202 waren die häufigsten UE (> 20 %) Fieber (21/21; 100 %), Verminderung des Immunglobulin A (14/21; 66,7 %), G (13/21; 61,9 %) sowie M (10/21; 47,6 %), Kopfschmerzen (10/21; 47,6 %), Hypokaliämie (10/21; 47,6 %), Schüttelfrost (9/21; 42,9 %), Fatigue (8/21; 38,1 %), Leukopenie (8/21; 38,1 %), peripheres Ödem (8/21; 38,1 %), Erhöhung des C-reaktiven Proteins (7/21; 33,3 %), Lymphopenie (7/21; 33,3 %), Nasenrachenentzündungen (7/21; 33,3 %), Gewichtszunahme (7/21; 33,3 %), Rückenschmerzen (6/21; 28,6 %), Thrombozytopenie (6/21; 28,6 %), Diarrhö (5/21; 23,8 %), Schwindel (5/21; 23,8 %), Atemnot (5/21; 23,8 %), Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (5/21; 23,8 %), Wachstumsschmerzen (5/21; 23,8 %), Hämaturie (5/21; 23,8 %), Hypotonie (5/21; 23,8 %), Schlaflosigkeit (5/21; 23,8 %), Übelkeit (5/21; 23,8 %), Hautausschlag (5/21; 23,8 %) und Zittern (5/21; 23,8 %).

Nachfolgend werden UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn aufgrund der Relevanz für das Wirkprinzip und entsprechend der Fachinformation betrachtet und deskriptiv dargestellt (Amgen 2019).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen

UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn <sup>b</sup>	Studie MT103-203 (BLAST)	Studie MT103-202
	Blinatumomab (N=116) <sup>a</sup>	Blinatumomab (N=21) <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)
Neurologische Ereignisse	61/116 (52,6)	14/21 (66,7)
CRS	4/116 (3,4)	21/21 (100,0)
Infusionsreaktion	100/116 (86,2)	21/21 (100,0)
Infektionen	48/116 (41,4)	16/21 (76,2)
Erhöhte Leberwerte	1/116 (0,9)	8/21 (38,1)
Tumorlyse-Syndrom	8/116 (6,9)	n.a.
Neutropenie	18/116 (15,5)	9/21 (42,9)
Pankreatitis	1/116 (0,9)	8/21 (38,1)
Medikationsfehler	6/116 (5,2)	n.a.

a: Anzahl der Patienten im FAS

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

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; SUE: Schwerwiegende UE;

UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (Amgen 2016, 2018)

Bei Betrachtung der UE von besonderem Interesse muss berücksichtigt werden, dass ALL-Patienten bereits zu Beginn der Therapie mit Blinatumomab eine intensive Poly-Chemotherapie (mind. drei Blöcke Induktions-Chemotherapie) erhalten haben und durch Grunderkrankung und Poly-Chemotherapie (immun)geschwächt sind und daher schon bei Studienbeginn/Baseline eine erhebliche Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes vorliegt. So leiden die Patienten schon zu Studienbeginn/Baseline z.B. unter krankheitsbedingten Symptomen wie einer Anämie, Infektionen, Blutungen, Fieber und weisen eine deutliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf.

Neurologische Ereignisse traten in der Studie MT103-203 (BLAST) mit einer Rate von 52,6 % (61/116) bei einer Behandlung mit Blinatumomab auf, wobei die Inzidenz zu Zyklus 1 am höchsten war und in nachfolgenden Zyklen abnahm. Neurologische UE von mindestens Grad 3 CTCAE traten in der Studie MT103-203 (BLAST) mit einer Häufigkeit von 12,1 % (14/116) auf (Amgen 2016). In der Studie MT103-203 (BLAST) verstarb kein Patient auf Grund eines neurologischen Ereignisses. In der Studie MT103-202 lag die Rate der neurologischen Ereignisse bei 66,7 % (14/21). Kein Patient verstarb in der Studie MT103-202 aufgrund eines neurologischen Ereignisses.

Nur bei 4 Patienten (3,4 %) in der Studie MT103-203 (BLAST) wurde ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) berichtet, bei 2 Patienten (1,7 %) war das CRS von mindestens Grad 3 CTCAE (Amgen 2016). Diese im Vergleich zu Blinatumomab-Studien bei r/r ALL (Kantarjian et al. 2017; Topp et al. 2015) geringere CRS-Rate ist auf die im MRD-Setting geringere Tumorlast zurückzuführen. Therapieabbrüche oder Todesfälle aufgrund eines CRS wurden in der Studie MT103-203 (BLAST) nicht beobachtet. Dem gegenüber wurde in der Studie MT103-202 bei allen Patienten (21/21) ein CRS beobachtet. Todesfälle aufgrund eines CRS traten in der Studie MT103-202 nicht auf.

Infusionsreaktionen sind von einem CRS kaum abzugrenzen, da sie in einer vergleichbaren Form auftreten (Amgen 2019). Die Rate der Infusionsreaktionen in der Studie MT103-203 (BLAST) lag bei 86,2 % (100/116) unter Blinatumomab. Infusionsreaktionen größer oder gleich Grad 3 CTCAE unter einer Behandlung mit Blinatumomab in der Studie MT103-203 (BLAST) lagen bei 8,6 % (10/116) (Amgen 2016). In der Studie MT103-202 wurden Infusionsreaktionen bei allen Patienten (21/21) beobachtet.

Infektionen traten in der Studie MT103-203 (BLAST) bei einer Behandlung mit Blinatumomab mit einer Inzidenz von 41,4 % (48/116) auf. Die klinisch besonders relevante Rate von

Infektionen von mindestens Grad 3 CTCAE war mit 10,3 % (12/116) im Vergleich zu Blinatumomab-Studien bei r/r ALL (Kantarjian et al. 2017; Topp et al. 2015) deutlich geringer, bedingt durch die im MRD-Setting geringere Tumorlast und weniger immunkompromittierende Chemo-Vortherapien. In der Studie MT103-203 (BLAST) verstarb nur ein Patient (0,9 %) aufgrund einer Infektion. Bei der Studie MT103-202 betrug die Rate der Infektionen 76,2 % (16/21). Ebenso wie in der Studie MT103-203 (BLAST) verstarb in der Studie MT103-202 kein Patient aufgrund einer Infektion.

Die Rate des Tumorlyse-Syndroms lag in der Studie MT103-203 (BLAST) bei 6,9 % (8/116) während das Tumorlyse-Syndrom in der Studie MT103-202 unter einer Behandlung mit Blinatumomab nicht beobachtet wurde. Ein Tumorlyse-Syndrom von mindestens Grad 3 CTCAE trat bei 1,7 % (2/116) der Patienten in der Studie MT103-203 (BLAST) auf (Amgen 2016).

Trotz einer im Vergleich zu Blinatumomab-Studien bei r/r ALL (Kantarjian et al. 2017; Topp et al. 2015) höheren Blinatumomab-Anfangsdosierung kam es in der Studie MT103-203 (BLAST) seltener zu Zytopenien; nur bei 15,5 % der Patienten wurde eine Neutropenie beobachtet. Klinisch wird häufig unter laufender Blinatumomab-Therapie eine Rekonstitution der Hämatopoese beobachtet. In der Studie MT103-202 trat eine Neutropenie bei 42,9 % der Patienten ein (9/21).

Zusätzlich wurden Medikationsfehler bei der Behandlung erfasst – jene traten in der Studie MT103-203 (BLAST) bei 5,2 % (6/116) der mit Blinatumomab behandelten Patienten auf. Medikationsfehler von mindestens Grad 3 CTCAE wurden bei der Behandlung mit Blinatumomab in der Studie MT103-203 (BLAST) nicht beobachtet. Medikationsfehler traten in der Studie MT103-202 nicht auf.

Die Inzidenzrate erhöhter Leberwerte und einer Pankreatitis in der Studie MT103-203 (BLAST) lag jeweils unter 1 %. In der Studie MT103-202 waren weniger als die Hälfte der Patienten von den UE erhöhte Leberwerte (8/21; 38,1 %) sowie Pankreatitis (8/21; 38,1 %) betroffen.

*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 4-15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da eine einarmige Phase II Studie (MT103-203 (BLAST)) für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % herangezogen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

#### 4.3.2.3.3.6 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.***

*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.*

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

#### 4.3.2.4 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>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 %, maßgeblich basierend auf den Daten einer einarmigen, offenen Phase II Studie (MT103-203 (BLAST)). Zusätzlich wurden für die Bewertung eine retrospektive Kohortenstudie (20120148) sowie eine



Pilotstudie (MT103-202) herangezogen. Um einen Vergleich zu den mit Poly-Chemotherapie behandelten Patienten (20120148) und den Patienten, die Blinatumomab erhalten haben (MT103-203 (BLAST)) herzustellen, wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die Bewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Da Blinatumomab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen ist, müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). Aufgrund des Orphan Drug Status gilt der Zusatznutzen von Blinatumomab bereits durch die Zulassung **als belegt**.

ALL Patienten mit geringer aber messbarer MRD haben eine schlechte Prognose als Ergebnis der hohen Rezidivrate bei anhaltender Poly-Chemotherapie. Bislang wurde keine Standardtherapie für die ALL mit nachweisbarer MRD nach intensiver Poly-Chemotherapie definiert. Eine zielgerichtete Therapie mit einem alternativen Wirkmechanismus, die vor dem Rezidiv verabreicht wird, bietet das Potenzial, den Behandlungserfolg dieser Patienten zu verbessern und das hämatologische Rezidiv zu verhindern.

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 2018; Herold 2016; Larson und Anastasi 2008).

Die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte der Studie MT103-203 (BLAST) sowie der retrospektiven Kohortenstudie 20120148 und der Pilotstudie MT103-202 werden in Tabelle 4-59 zusammenfassend dargestellt.

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

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien MT103-203 (BLAST), 20120148, MT103-202

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
<b>Mortalität</b>					
OS	PSM, ATT, IPTWT	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] Median (Monate)	0,66 [0,46; 0,95] <sup>b</sup> 38,4 vs. 17,6 Monate		n.a.
	PSM, ATE, sIPTWT	HR <sup>a</sup> [95 % KI] Median (Monate)	0,68 [0,47; 0,99] <sup>b</sup> 41,2 vs. 23,9 Monate		n.a.
hRFS	PSM, ATT, IPTWT	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] Median (Monate)	0,52 [0,37; 0,73] <sup>b</sup> 19,7 vs. 5,6 Monate		n.a.
	PSM, ATE, sIPTWT	HR <sup>a</sup> [95 % KI] Median (Monate)	0,55 [0,39; 0,77] <sup>b</sup> 24,2 vs. 7,8 Monate		n.a.
<b>Morbidität</b>					
Komplette MRD-Remission					
Anteil der Patienten mit kompletter MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	88/113 (77,9) [69,1; 85,1]	—	15/17 (88,2) [63,6; 98,5]
Zeit bis zur kompletten MRD-Remission (in Tagen)	deskriptiv	MW (SD) Median Min, Max	29,6 (7,5) 29,0 5, 71	—	—
Mediane Dauer (in Monaten) der kompletten MRD-Remission	deskriptiv	Median [95 %-KI]	17,9 [13,3; 23,2] <sup>b</sup>	—	—
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen					
Fatigue	Responderanalyse	n/N (%)	54/102 (52,9)	—	—

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

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
		Median [95 %-KI]	2,8 [2,3; n.b.]		
Übelkeit und Erbrechen	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	23/101 (22,8) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Schmerz	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	43/102 (42,2) 9,8 [3,8; n.b.]	—	—
Atemnot	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	31/101 (30,7) 24,5 [24,5; n.b.]	—	—
Insomnie	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	34/101 (33,7) n.b. [6,1; n.b.]	—	—
Appetitlosigkeit	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	21/101 (20,8) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Obstipation	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	14/101 (13,9) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Diarrhö	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	29/101 (28,7) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen					
EQ VAS	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	30/100 (30,0) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
<b>Lebensqualität</b>					
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen					
Allgemeiner Gesundheitszustand	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	31/101 (30,7) n.b. [18,2; n.b.]	—	—
Körperliche Funktion	Responderanalyse	n/N (%)	36/102 (35,3)	—	—

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

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
		Median [95 %-KI]	20,4 [7,1; n.b.]		
Kognitive Funktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	43/101 (42,6) n.b. [2,6; n.b.]	—	—
Emotionale Funktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	25/101 (24,8) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Soziale Funktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	39/101 (38,6) n.b. [3,7; n.b.]	—	—
Rollenfunktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	48/100 (48,0) 4,0 [2,3; n.b.]	—	—
Finanzielle Schwierigkeiten	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	23/98 (23,5) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
<b>Sicherheit</b>					
UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	116/116 (100,0) [96,9; n.b.]	—	21/21 (100,0) [83,9; 100,0]
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	71/116 (61,2) [51,7; 70,1]	—	17/21 (81,0) [58,1; 94,6]
SUE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	73/116 (62,9) [53,5; 71,7]	—	10/21 (47,6) [25,7; 70,2]
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	20/116 (17,2) [10,9; 25,4]	—	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	2/116 (1,7) [0,2; 6,1]	—	0/21 (0,0) [0,0; 16,1]

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

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
<p>a: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet; b: Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 01.06.2017 (Langzeitdaten)</p> <p>ATE: Average Treatment Effect; ATT: Average Treatment Effect on the Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ 5D: EuroQol 5 Dimensions; EQ VAS: EuroQol visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; hRFS: Hämatologisches rezidivfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PSM: Propensity Score Matching; sIPTWT: Stabilisierte Inverse Probability of Treatment Weights, trimmed; SUE: Schwerwiegende UE; UE Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Amgen 2013, 2014c, 2016, 2018)</p>					

Nachfolgend werden die Ergebnisse aus dem Abschnitt 4.3.2.3 zusammenfassend beschrieben.

### **Gesamtüberleben (OS)**

Für den Vergleich des Behandlungseffekts von Blinatumomab (MT103-203 (BLAST)) im Verhältnis zu Poly-Chemotherapie (20120148) hinsichtlich des OS wurde ein PSM durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Dabei zeigte Blinatumomab gegenüber der Poly-Chemotherapie auf Basis der Langzeitdaten (Datenschnitt 01.06.2017) eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 34 % (HR=0,66; 95 %-KI [0,46; 0,95], vgl. Tabelle 4-32, Abbildung 4-5) unter Verwendung der ATT-Methode. Zudem kann durch die Behandlung mit Blinatumomab gegenüber der Poly-Chemotherapie ein knapp 2 Jahre längeres medianes OS erreicht werden (38,4 vs. 17,6 Monate).

Damit wird die Überlegenheit von Blinatumomab im Vergleich zur Poly-Chemotherapie hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens bestätigt.

Der unterstützende Endpunkt hRFS wurde herangezogen, um die Robustheit der Analyse zu überprüfen. Blinatumomab zeigte beim hRFS gegenüber einer Poly-Chemotherapie auf Basis der Langzeitdaten (Datenschnitt 01.06.2017) eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für ein Ereignis (Rezidiv, sekundäre Leukämie, Tod) um 48 % (HR=0,52; 95 %-KI [0,37; 0,73], vgl. Tabelle 4-32, Abbildung 4-7) unter Verwendung der ATT-Methode. Insbesondere der Anteil der Patienten, die zum Ende der Beobachtungszeit noch am Leben waren und in dieser Zeit nach Erreichen einer kompletten Remission kein weiteres Rezidiv erlitten, war unter Therapie mit Blinatumomab mit 35,5 % deutlich höher als bei den mit Poly-Chemotherapie behandelten Patienten (28,0 %) (vgl. Tabelle 4-34). Somit sind die Ergebnisse des unterstützenden Endpunkts hRFS konsistent zu dem Ergebnis des OS.

### *Landmark-Analysen*

Anhand der KM-Kurve der Landmark-Analyse zu Tag 45 basierend auf den Langzeitdaten (Datenschnitt 01.06.2017) zeigt sich, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit kompletter MRD-Remission konstant über derer der Patienten ohne komplette MRD Remission liegt (vgl. Abbildung 4-10).

Die Landmark-Analyse zu Tag 45 zeigt eine deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit kompletter MRD-Remission verglichen mit den Patienten, die die komplette MRD-Remission nicht erreicht haben. Somit ist ein klarer Zusammenhang zwischen dem OS der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden und der MRD-Remission zu erkennen. Dieses Ergebnis ist konsistent zu den Ergebnissen mehrerer unterschiedlicher Studien, die eine Korrelation zwischen dem MRD-Ansprechen und dem OS nachweisen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Diese Ergebnisse bestätigen den hohen prognostischen Stellenwert der MRD in der ALL.

Gleichzeitig wurde die herausragende Bedeutung, eine komplette MRD-Remission zu erreichen, anhand einer Meta-Analyse nachgewiesen. Die Meta-Analyse, in der 39 Studien mit 13.637 ALL Patienten analysiert wurden, kommt dabei zu dem Ergebnis, dass die komplette MRD-Remission als Hinweis auf einen Behandlungserfolg zu interpretieren ist (Berry et al. 2017). Der hohe Anteil an Patienten in der Studie MT103-203 (BLAST), die bereits frühzeitig

(nach Zyklus 1) eine komplette MRD-Remission erreicht haben (88/116), lässt somit auf den Behandlungserfolg von Blinatumomab schließen.

### **Komplette MRD-Remission**

Die mit Blinatumomab behandelten Patienten zeigten ein molekulares Ansprechen auf die Therapie, die sich in dem hohen Anteil der Patienten widerspiegelt, die bereits nach Zyklus 1 eine komplette MRD-Remission erreicht haben. Somit erreichten in der Studie MT103-203 (BLAST) knapp 80 % (88/116; 77,9 %) und in der Studie MT103-202 sogar knapp 90 % (15/17; 88,2 %) der Patienten eine komplette MRD-Remission bereits nach Zyklus 1.

Im Durchschnitt trat die komplette MRD-Remission bei den Patienten, die Blinatumomab erhalten haben, bereits innerhalb von einem Monat auf (vgl. Tabelle 4-39) und hielt über eineinhalb Jahre an (vgl. Tabelle 4-40).

Der hohe Anteil der Patienten, die bereits frühzeitig eine lang anhaltende komplette MRD-Remission erreicht haben, hebt den Therapieerfolg von Blinatumomab hervor, da der Endpunkt positiv mit dem OS korreliert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2), somit die Ergebnisse des Endpunkts OS bestätigt und gleichzeitig durch das Ausbleiben des Rezidivs eine Steigerung der Lebensqualität der Patienten widerspiegelt.

### **Morbidität (Symptome)**

#### ***EORTC QLQ-C30***

Als Hauptanalyse wurde die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen untersucht.

Eine Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten zu verschiedenen Symptomen trat mit Ausnahme von Fatigue, was etwa die Hälfte der Patienten betraf, trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung bei deutlich weniger als der Hälfte der mit Blinatumomab behandelten Patienten auf (vgl. Tabelle 4-46). Angesichts der MRD-Ansprechrates von 78 % ist davon auszugehen, dass bei den 22 % der Patienten eine Verschlechterung auftrat, die kein Ansprechen zeigten. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hingegen erfuhr – anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre – unter der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab keine Verschlechterung der Symptomlast.

Die Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) zu den Symptomskalen und Punktwerten der Einzelsymptome blieb während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Eine Verringerung des Scores geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, wobei eine Veränderung um mehr als 10 Punkte als klinisch relevant gilt. Insgesamt zeigen 4 Subskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit) eine konstante Verbesserung, mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Appetitlosigkeit im Laufe der

Behandlung. Bei den anderen 4 Subskalen (Schmerz, Insomnie, Obstipation, Diarrhö) gab es nur geringfügige, klinisch nicht relevante Veränderungen.

Die Ergebnisse der unterstützenden Analyse zeigen, dass sich die per EORTC QLQ-C30 bewertete Symptomlast der Patienten ab Baseline in vielen der erfassten Skalen verbessert (vgl. Tabelle 4-48).

### ***EQ-5D***

Eine klinisch relevante Verschlechterung des EQ VAS trat trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung nur bei weniger als jedem dritten mit Blinatumomab behandelten Patienten auf (vgl. Tabelle 4-47). Angesichts der MRD-Ansprechrates von 78 % ist davon auszugehen, dass bei den 22 % der Patienten eine Verschlechterung auftrat, die kein Ansprechen zeigte. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hingegen erfuhr – anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre – unter der Behandlung mit Blinatumomab keine Verschlechterung der Symptomlast.

Bei der Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) auf der visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand (EQ VAS), auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (besten Gesundheitszustand) selbst einstufen, kam es während der Behandlung mit Blinatumomab zu einer stetigen Verbesserung. In den Zyklen 3 und 4 war diese mit einer Veränderung um mehr als 7 Punkte klinisch relevant (vgl. Tabelle 4-49). Die 5 Dimensionen aus dem EQ-5D Fragebogen (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz / Körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit) blieben während der Behandlung mit Blinatumomab stabil.

## **Lebensqualität**

### ***EORTC QLQ-C30***

Bei der Mehrzahl der Patienten kam es trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung und anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre, während der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten (vgl. Tabelle 4-53).

Die Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) zum globalen Gesundheitszustand und den 5 Funktionsskalen sowie der Skala zu finanziellen Schwierigkeiten aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen blieb während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Eine Erhöhung des Scores geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, wobei eine Veränderung um mehr als 10 Punkte als klinisch relevant gilt. Insgesamt zeigen 3 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) sowie der allgemeine Gesundheitszustand eine konstante Verbesserung, die soziale Funktion verbesserte sich sogar in allen Zyklen klinisch relevant (vgl. Tabelle 4-54). Auf allen weiteren Skalen gab es nur geringfügige, klinisch nicht relevante Veränderungen.



Die Ergebnisse der unterstützenden Analyse zeigen, dass die per EORTC QLQ-C30 bewertete Lebensqualität der Patienten weitgehend stabil bleibt bzw. teilweise klinisch relevant verbessert.

### **Sicherheitsrelevante Endpunkte**

Bei allen Patienten im FAS der Studien MT103-203 (BLAST) sowie MT103-202 trat mindestens ein UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf (vgl. Tabelle 4-57). Therapiebedingte („treatment-related“) UE traten bei einer Behandlung mit Blinatumomab bei 96,6 % (112/116) der Patienten im FAS auf wohingegen alle Patienten der Studie MT103-202 ein therapiebedingtes UE aufwiesen.

Bei 61,2 % (71/116) der Patienten der Studie MT103-203 (BLAST), die mit Blinatumomab behandelt wurden, traten UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTCAE auf (vgl. Tabelle 4-57). In der Studie MT103-202 traten UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTCAE bei 81,0 % (17/21) der Patienten auf. Die therapiebedingten UE von mindestens Grad 3 CTCAE der Studie MT103-203 (BLAST) fielen verglichen dazu mit 51,7 % (60/116) geringer aus.

SUE nach Therapiebeginn lagen bei einer Behandlung mit Blinatumomab in der Studie MT103-203 (BLAST) bei 62,9 % (73/116) Patienten vor wobei therapiebedingte SUE bei 51,7 % (60/116) der Patienten auftraten. In der Studie MT103-202 hatte etwa jeder zweite Patient ein SUE nach Therapiebeginn (10/21).

Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Therapiebeginn lagen unter Blinatumomab in der Studie MT103-203 (BLAST) bei 17,2 % (20/116) (vgl. Tabelle 4-57). In der Studie MT103-202 erfolgte bei zwei Patienten (2/21) ein Therapieabbruch aufgrund von einem UE nach Therapiebeginn.

Die Rate der Todesfälle in Folge eines UE nach Therapiebeginn in der Studie MT103-203 (BLAST) lag bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, bei 1,7 % (2/116) (vgl. Tabelle 4-57). In der Studie MT103-202 trat hingegen kein Todesfall aufgrund eines UE nach Therapiebeginn ein. Nur bei einem Patienten (0,9 %) der Studie MT103-203 (BLAST) kam es zu einem therapiebedingten Todesfall.

Die häufigsten UE nach Therapiebeginn (> 20 %), die bei der Behandlung mit Blinatumomab auftraten waren Fieber (103/116; 88,8 %), Kopfschmerzen (44/116; 37,9 %), Tremor (35/116; 30,2 %), Schüttelfrost (30/116; 25,9 %), Fatigue (28/116; 24,1 %), Übelkeit (27/116; 23,3 %) und Erbrechen (26/116; 22,4 %). In der Studie MT103-202 waren die häufigsten UE (> 20%) Fieber (21/21; 100 %), Verminderung des Immunglobulin A (14/21; 66,7 %), G (13/21; 61,9 %) sowie M (10/21; 47,6 %), Kopfschmerzen (10/21; 47,6 %), Hypokaliämie (10/21; 47,6 %), Schüttelfrost (9/21; 42,9 %), Fatigue (8/21; 38,1 %), Leukopenie (8/21; 38,1%), peripheres Ödem (8/21; 38,1 %), Erhöhung des C-reaktiven Proteins (7/21; 33,3 %), Lymphopenie (7/21; 33,3 %), Nasenrachenentzündungen (7/21; 33,3 %), Gewichtszunahme (7/21; 33,3 %), Rückenschmerzen (6/21; 28,6 %), Thrombozytopenie (6/21; 28,6 %), Diarrhö (5/21; 23,8 %), Schwindel (5/21; 23,8 %), Atemnot

(5/21; 23,8 %), Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (5/21; 23,8 %), Wachstumsschmerzen (5/21; 23,8 %), Hämaturie (5/21; 23,8 %), Hypotonie (5/21; 23,8 %), Schlaflosigkeit (5/21; 23,8 %), Übelkeit (5/21; 23,8 %), Hautausschlag (5/21; 23,8 %) und Zittern (5/21; 23,8 %).

#### **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 2013a, 2013c, 2015c, 2016c, 2016d). Somit basiert die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % in diesem Dossier auf den Daten einer multizentrischen, einarmigen, offenen Phase II Studie MT103-203 (BLAST) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf den gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Daten aus der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase II Studie MT103-202 (Pilotstudie), sowie die Daten einer retrospektiven Kohortenstudie (20120148), sind dargestellt, um die Stringenz der Ergebnisse unterstützend darzustellen. Zudem wurde wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben ein PSM durchgeführt, um den Behandlungseffekt von Blinatumomab im Verhältnis zu Poly-Chemotherapie in Bezug auf OS und hRFS bei Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % besser zu analysieren.

##### **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>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.2.4 in Verbindung mit der therapeutischen Bedeutung in der Zielpopulation.

### **Zusammenschau der Ergebnisse (Abschnitt 4.3.2.4) und therapeutische Bedeutung**

Die ALL – eine Erkrankung, die alle Altersgruppen betreffen kann – ist von einem rapiden Krankheitsverlauf und einer hohen Sterblichkeit geprägt (Hourigan und Goldstone 2011). Durch eine rasche Ausbreitung unreifer leukämischer Blasten wird das normale blutbildende Knochenmark von entarteten Zellen zunehmend verdrängt, so dass sich Krankheitssymptome (u.a. Anämie, Infektionen, Blutungen, Fieber, Knochenschmerzen, Müdigkeit) in der Regel binnen Tagen entwickeln, die mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergehen (DGHO 2018; Herold 2016). Die B-Vorläufer ALL ist mit einem Anteil von 72 % der häufigste ALL-Subtyp; bei ca. 60 bis 70 % der Patienten, die an einer ALL dieses Subtyps erkranken, ist kein sogenanntes Philadelphia-Chromosom (Ph<sup>-</sup>) nachweisbar (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2).

Ziel der Therapie ist, die Leukämiezellen im gesamten Körper möglichst vollständig abzutöten, damit das Knochenmark wieder seine ordnungsgemäße Funktion – die Blutbildung – aufnehmen kann. Trotz einer intensiven Induktions- sowie Konsolidierungsbehandlung, nach der zwischen 80 und 90% der Patienten eine komplette Remission (CR) erreichen, weisen 30 bis 50% der erwachsenen ALL Patienten in CR weiterhin eine positive MRD (MRD<sup>+</sup>) auf

(Bassan et al. 2009; Brüggemann et al. 2006; Gökbuget et al. 2012; Holowiecki et al. 2008; Raff et al. 2007; van Dongen et al. 1998). Patienten mit B-Vorläufer-ALL in hämatologischer CR mit MRD weisen im Vergleich zu Patienten ohne MRD ein deutlich erhöhtes hämatologisches Rezidiv- und Sterberisiko auf (Gökbuget et al. 2012). Hämatologische Rezidive sind mit einem unmittelbaren Sterberisiko, einer weiteren Absenkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQL) und erheblichen Kosten verbunden (Barlev et al. 2016; Boluda et al. 2016; Dombret et al. 2016; Graux et al. 2016; Kreuzer et al. 2015; Pagano et al. 2015). Obwohl eine HSZT für geeignete Patienten mit B-Vorläufer-ALL eine Behandlungsoption darstellt, ist das Risiko, dass die HSZT versagt (d. h., ein hämatologisches Rezidiv auftritt) bei Patienten mit MRD signifikant größer (Abbildung 3-5) (Bar et al. 2014; Bassan et al. 2014; Sanchez-Garcia et al. 2013; Spinelli et al. 2007).

Mit der Zulassung von Blinatumomab zur Behandlung von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B- Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung steht diesen Patienten nun erstmals eine frühzeitige Behandlungsoption zur Verfügung.

Wie im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, ist die MRD-Remission gemäß der Leitlinien zu jedem Zeitpunkt während und nach der Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor bei der Behandlung der ALL (Brüggemann und Kotrova 2017; Pui et al. 2015; Toubai et al. 2005) und wird zur Definition des Therapieansprechens herangezogen (DGHO 2018; Gaipa et al. 2013; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2018). Das Wiederauftreten oder die Persistenz der MRD deutet dabei auf eine Chemotherapieresistenz der Patienten hin und stellt den wichtigsten Risikofaktor eines hämatologischen Rezidivs dar (Berry et al. 2017; Borowitz et al. 2008; Brüggemann et al. 2012a; Dhédin et al. 2015; van der Velden et al. 2009). Dies zeigt sich durch deutlich geringere 5-Jahresraten eines hämatologischen Rezidivs bei MRD-negativen Patienten verglichen zu MRD-positiven Patienten (Beldjord et al. 2014; Brüggemann et al. 2006; Gökbuget et al. 2012).

Bis zur Zulassung von Blinatumomab in der Indikation zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % (Amgen 2019) gab es keine Behandlungsoptionen für MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL Patienten (Kompetenznetz Leukämie 2018). Ärzte waren bislang gezwungen, mit einer konventionellen, hochtoxischen Chemotherapie fortzufahren, bis entweder ein Vollrezidiv (> 5 % Blasten) auftrat, um dann auf eine immunonkologische Therapie wie Blinatumomab umstellen zu können, oder eine HSZT durchzuführen, wohl wissend, dass diese bei MRD-positiver Erkrankung mit einem signifikant schlechteren Überleben einhergeht. Blinatumomab, ein BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, hat für die Ph- r/r B-Vorläufer ALL in den USA und der EU den Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease Designation) erhalten (Amgen 2014b; EC 2009; FDA 2014). Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs wurde Blinatumomab in den USA darüber hinaus der Status einer „Breakthrough Therapy“ zuerkannt und es durchlief ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (Amgen 2014a, 2014b; Sanford 2015). Mit der Zulassung von Blinatumomab für die Ph- r/r B-Vorläufer ALL stand dieser schwer behandelbaren

Patientengruppe mit schlechten Heilungsaussichten und einer äußerst kurzen Überlebensprognose seit dem 15.12.2015 erstmalig eine innovative Therapieoption zur Verfügung. Mit der Indikationserweiterung als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % steht diese innovative Therapie nun auch Patienten zur Verfügung, die noch kein volles Rezidiv aufweisen, bei denen jedoch mit verfeinerten Nachweismethoden eine Resterkrankung detektierbar und ein Vollrezidiv bei konventioneller (Chemo-)Therapiefortführung höchstwahrscheinlich ist.

Somit stellt Blinatumomab einen wichtigen Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für Erwachsene mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % dar, die bisher schwer zu behandeln waren. Durch den Einsatz von Blinatumomab erreicht die große Mehrzahl der Patienten eine komplette MRD-Remission, was mit einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsaussichten des Patienten einhergeht.

Im Abschnitt 4.3.2.4 wurde der Behandlungseffekt von Blinatumomab aufgezeigt und anhand von PSM gegenüber einer Poly-Chemotherapie bewertet. Zusätzlich wurden die Daten der Studie MT103-202 und der retrospektiven Kohortenstudie (20120148) unterstützend dargestellt. Diese Studien wurden analog im Zulassungsprozess bei der Europäischen Arzneimittelagentur berücksichtigt.

Ein einarmiges Studiendesign wurde bei Konzeption der Studie MT103 203 (BLAST) aus vielfachen Gründen gewählt. Zum Ersten war im Jahr 2009 aus mehreren Publikationen bekannt, dass bei Nachweis einer minimalen Resterkrankung die Fortführung einer Poly-Chemotherapie nur eine äußerst geringe Aussicht auf Erfolg bzw. Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Denn durch eine weitere Steigerung der Intensität der Poly-Chemotherapie konnte die Heilungsrate nicht erhöht werden, es nahmen lediglich die Nebenwirkungen zu. Die Bedeutung der MRD wurde zwischenzeitlich durch weitere Publikationen und eine umfangreiche Metaanalyse bestätigt. Zum Zweiten waren zum Start der Studie MT103-203 (BLAST) im Jahr 2010 die sehr vielversprechenden Ergebnisse zu Blinatumomab bei MRD bereits aus der Pilotstudie MT103-202 mit einer MRD-Ansprechrage von 88 % bekannt. Es lag somit – auch aus biologisch nachvollziehbaren Gründen – nahe, dass bei Versagen einer Poly-Chemotherapie der Wechsel auf eine Immuntherapie erfolgversprechender ist und eine höhere Überlebenschance bietet. Zum Dritten war mit führenden Experten der europäischen ALL-Studiengruppe EWALL eine randomisierte Studie diskutiert und von diesen als praktisch nahezu nicht durchführbar und möglicherweise auch unethisch eingeschätzt worden. So wäre zu erwarten gewesen, dass viele der Patienten der Zuteilung in einen Poly-Chemotherapiearm nicht zugestimmt und die Studie im Moment der Randomisierung verlassen hätte. Die Scientific Advice Working Party (SAWP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat aus diesem Grund im Jahr 2009 der Durchführung einer einarmigen Studie mit Blinatumomab in Kombination mit einer historischen Kontrollstudie zur Poly-Chemotherapie für eine mögliche Zulassung von Blinatumomab bei ALL mit MRD zugestimmt (EMA 2009, 2018).

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

Tabelle 4-F: Zusammenfassung der Ergebnisse

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
<b>Mortalität</b>					
OS	PSM, ATT, IPTWT	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] Median (Monate)	0,66 [0,46; 0,95] <sup>b</sup> 38,4 vs. 17,6 Monate		n.a.
hRFS	PSM, ATT, IPTWT	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] Median (Monate)	0,52 [0,37; 0,73] <sup>b</sup> 19,7 vs. 5,6 Monate		n.a.
<b>Morbidität</b>					
Komplette MRD-Remission					
Anteil der Patienten mit kompletter MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	88/113 (77,9) [69,1; 85,1]	—	15/17 (88,2) [63,6; 98,5]
Zeit bis zur kompletten MRD-Remission (in Tagen)	deskriptiv	MW (SD) Median Min, Max	29,6 (7,5) 29,0 5, 71	—	—
Mediane Dauer (in Monaten) der kompletten MRD-Remission	deskriptiv	Median [95 %-KI]	17,9 [13,3; 23,2] <sup>b</sup>	—	—
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen					
Fatigue	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	54/102 (52,9) 2,8 [2,3; n.b.]	—	—
Übelkeit und Erbrechen	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	23/101 (22,8) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Schmerz	Responderanalyse	n/N (%)	43/102 (42,2)	—	—

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

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
		Median [95 %-KI]	9,8 [3,8; n.b.]		
Atemnot	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	31/101 (30,7) 24,5 [24,5; n.b.]	—	—
Insomnie	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	34/101 (33,7) n.b. [6,1; n.b.]	—	—
Appetitlosigkeit	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	21/101 (20,8) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Obstipation	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	14/101 (13,9) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Diarrhö	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	29/101 (28,7) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ VAS aus dem EQ-5D Fragebogen					
EQ VAS	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	30/100 (30,0) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
<b>Lebensqualität</b>					
Dauer (Monate) bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen					
Allgemeiner Gesundheitszustand	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	31/101 (30,7) n.b. [18,2; n.b.]	—	—
Körperliche Funktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	36/102 (35,3) 20,4 [7,1; n.b.]	—	—
Kognitive Funktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	43/101 (42,6) n.b. [2,6; n.b.]	—	—
Emotionale Funktion	Responderanalyse	n/N (%)	25/101 (24,8)	—	—

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

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
		Median [95 %-KI]	n.b. [n.b.; n.b.]		
Soziale Funktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	39/101 (38,6) n.b. [3,7; n.b.]	—	—
Rollenfunktion	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	48/100 (48,0) 4,0 [2,3; n.b.]	—	—
Finanzielle Schwierigkeiten	Responderanalyse	n/N (%) Median [95 %-KI]	23/98 (23,5) n.b. [n.b.; n.b.]	—	—
<b>Sicherheit</b>					
UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	116/116 (100,0) [96,9; n.b.]	—	21/21 (100,0) [83,9; 100,0]
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	71/116 (61,2) [51,7; 70,1]	—	17/21 (81,0) [58,1; 94,6]
SUE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	73/116 (62,9) [53,5; 71,7]	—	10/21 (48,0) [25,7; 70,2]
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	20/116 (17,2) [10,9; 25,4]	—	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn	deskriptiv	n/N (%) [95 %-KI]	2/116 (1,7) [0,2; 6,1]	—	0/21 (0,0) [0,0; 16,1]
a: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet; b: Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 01.06.2017 (Langzeitdaten)					
ATE: Average Treatment Effect; ATT: Average Treatment Effect on the Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ 5D: EuroQol 5 Dimensions; EQ VAS: EuroQol visuelle					



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

Kategorie Endpunkt	Methode	Parameter	Studie		
			MT103-203 (BLAST)	20120148	MT103-202
Analogskala; HR: Hazard Ratio; hRFS: Hämatologisches rezidivfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PSM: Propensity Score Matching; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weights; SUE: Schwerwiegende UE; UE Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Amgen 2013, 2014c, 2016, 2018)					

### ***Mortalität***

Wie in der Zusammenschau der Ergebnisse und therapeutischen Bedeutung erörtert, handelt es sich bei der ALL um eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung mit hoher Sterblichkeit. Unter Blinatumomab wird gegenüber einer Poly-Chemotherapie ein um mehr als 20 Monate längeres medianes Gesamtüberleben (OS) erreicht (38,4 vs. 17,6 Monate), und das Sterberisiko wird um 34 % gesenkt (HR=0,66; 95 %-KI [0,46; 0,95]). Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt 45% unter Blinatumomab, gegenüber nur 33% unter einer Poly-Chemotherapie. Darüber hinaus zeichnet sich unter Blinatumomab nach ca. 4 Jahren ein Plateau der Überlebenskurve ab; diese Patienten haben eine hohe Chance, weiterhin rezidivfrei zu bleiben bzw. geheilt zu sein (Amgen 2014c, 2016, 2017, 2017).

Diese bisher nicht erreichte Verlängerung des Überlebens wird von dem unterstützenden, medizinisch aussagekräftigen Endpunkt des rezidivfreien Überlebens (hrRFS) bestätigt (HR=0,52; 95 %-KI [0,37; 0,73]). Unter Blinatumomab wird gegenüber einer Poly-Chemotherapie ein um mehr als 1 Jahr längeres medianes RFS erreicht (19,7 vs. 5,6 Monate). Dabei lag der Anteil der rezidivfrei überlebenden Patienten unter Blinatumomab im Studienzeitraum mehr als 7 % höher als unter einer Poly-Chemotherapie (35,5 % vs. 28,0 %). Dies verdeutlicht die Qualität und Nachhaltigkeit der Remission bei einer Behandlung mit Blinatumomab.

Die Behandlung mit Blinatumomab führte dazu, dass ein Großteil (77,9 %) der Patienten sehr rasch – nach nur einem Behandlungszyklus – eine komplette MRD-Remission erreichte (siehe *Morbidität*). Die Patienten mit kompletter MRD-Remission wiesen ein signifikant längeres OS (43,1 vs. 10,5 Monate; p=0,0006) auf als Patienten ohne komplette MRD-Remission. Dies entspricht einer Vervierfachung des medianen OS bzw. einem Überlebensvorteil von mehr als 2,5 Jahren der Patienten, die unter Blinatumomab eine komplette MRD-Remission erreichten.

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

### ***Morbidität***

In der Kategorie Morbidität wurden Endpunkte zur kompletten MRD-Remission (Anteil der Patienten mit kompletter MRD-Remission, Zeit und Dauer der kompletten MRD-Remission) herangezogen, die die Bestimmung eines tieferen Ansprechens der Therapie ermöglichen und als außerordentlich wichtiger prognostischer Faktor für die ALL gelten. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Morbidität als **gering** einzustufen:

### *Komplette MRD-Remission*

Unter minimaler Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) versteht man das Vorliegen leukämischer Zellen im Knochenmark, die mithilfe herkömmlicher morphologischer Methoden nicht nachgewiesen werden können. Eine MRD ist der wichtigste unabhängige negative prognostische Faktor bei der ALL. Patienten in hämatologischer CR mit MRD haben ein höheres Rückfallrisiko, ein erhöhtes Risiko für eine erfolglose allogene SZT und eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne MRD.

Bei Diagnosestellung einer ALL liegt eine Gesamtzahl von ca.  $10^{10}$  bis  $10^{12}$  malignen Zellen im Körper des Patienten vor, was einer Tumormasse von 10 g bis 1 kg entspricht. Die Nachweisgrenze leukämischer Blasten bei der mikroskopischen Untersuchung von Knochenmarkausstrichen liegt bei 1 % bis 5 %, d. h. bei einer Leukämiezelle unter 20 bis 100 normalen Zellen in Knochenmarkaspiraten. Als Therapieansprechen bzw. komplette Remission (CR) gilt eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen unter 5 % im Knochenmark. Eine komplette Remission ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer kompletten Eradikation aller malignen Zellen, sondern lediglich ein technisch bedingter Grenzwert der Nachweisbarkeit. Trotz kompletter Remission können noch bis zu 10 Milliarden ( $10^{10}$ ) residuelle Leukämiezellen vorhanden sein. Die MRD-Remission ist dabei definiert als die Reduktion der Leukämiezellen unter ein Niveau von  $10^{-4}$ , was weniger als einer Leukämiezelle unter 10.000 Zellen entspricht und als MRD-Negativität bezeichnet wird (Berry et al. 2017; Brüggemann et al. 2012b; Topp et al. 2012) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die MRD-Remission kann auch als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Durch die Bestimmung des MRD-Status kann festgestellt werden, ob Leukämiezellen nachweisbar sind oder vollständig zerstört wurden (Kompetenznetz Leukämie 2018; NCCN 2018). Die Feststellung des MRD-Status gehört in Deutschland mittlerweile zum Versorgungsstandard bei der Therapie der ALL (DGHO 2018).

Die Patienten der Studie MT103-203 (BLAST) wiesen eine sehr hohe Ansprechrate auf die Therapie mit Blinatumomab auf. Bereits zum Ende des 1. Zyklus erreichten 77,9 % der Patienten eine komplette MRD-Remission, was mit einer deutlich verbesserten Prognose und einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht (Berry et al. 2017) Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen der Pilotstudie MT103-202, in der mit etwa 88 % eine noch höhere Ansprechrate auf die Therapie mit Blinatumomab beobachtet wurde.

Patienten der Studie MT103-203 (BLAST) erreichten die komplette MRD-Remission nicht nur rasch (MW = 29,6 Tage; Median = 29 Tage), sondern auch dauerhaft. Insgesamt blieben 40 % der Patienten (34/85) ohne Ereignis, die mediane Dauer der kompletten MRD-Remission betrug knapp 1,5 Jahre (17,9 Monate). Die langanhaltende Dauer der kompletten MRD-Remission bedeutet gleichzeitig, dass jene Patienten ein Leben ohne jegliches Anzeichen eines Rezidivs und damit keiner Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität führen konnten (Health Quality Ontario et al. 2016).

Die langanhaltende Wirkung und hohe Rate der komplette MRD-Remission steht zudem in einem starken Zusammenhang mit dem OS (vgl. Landmarkanalyse, Abschnitt 4.3.2.3.3.2) und

unterstützt somit zusätzlich die Ergebnisse des in der Kategorie Mortalität bewerteten Endpunkts.

*Morbidität (Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 und dem EQ-5D Fragebogen)*

#### *EORTC QLQ-C30*

Als Hauptanalyse wurde die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen untersucht.

Eine Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten zu verschiedenen Symptomen trat mit Ausnahme von Fatigue, was etwa die Hälfte der Patienten betraf, trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung bei deutlich weniger als der Hälfte der mit Blinatumomab behandelten Patienten auf (vgl. Tabelle 4-46). Angesichts der MRD-Ansprechrates von 78 % ist davon auszugehen, dass bei den 22 % der Patienten eine Verschlechterung auftrat, die kein Ansprechen zeigten. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hingegen erfuhr – anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre – unter der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab keine Verschlechterung der Symptomlast.

Die Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) zu den Symptomskalen und Punktwerten der Einzelsymptome blieb während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Eine Verringerung des Scores geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, wobei eine Veränderung um mehr als 10 Punkte als klinisch relevant gilt. Insgesamt zeigen 4 Subskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit) eine konstante Verbesserung, mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Appetitlosigkeit im Laufe der Behandlung. Bei den anderen 4 Subskalen (Schmerz, Insomnie, Obstipation, Diarrhö) gab es nur geringfügige, klinisch nicht relevante Veränderungen.

Die Ergebnisse der unterstützenden Analyse zeigen, dass sich die per EORTC QLQ-C30 bewertete Symptomlast der Patienten ab Baseline in vielen der erfassten Skalen verbessert (vgl. Tabelle 4-48).

#### *EQ-5D*

Eine klinisch relevante Verschlechterung des EQ VAS trat trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung nur bei weniger als jedem dritten mit Blinatumomab behandelten Patienten auf (vgl. Tabelle 4-47). Angesichts der MRD-Ansprechrates von 78 % ist davon auszugehen, dass bei den 22 % der Patienten eine Verschlechterung auftrat, die kein Ansprechen zeigten. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hingegen erfuhr – anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre – unter der Behandlung mit Blinatumomab keine Verschlechterung der Symptomlast.

Bei der Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) auf der visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand (EQ VAS), auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einstufen, kam es während der Behandlung mit Blinatumomab zu einer stetigen Verbesserung. In den Zyklen 3 und 4 war diese mit einer Veränderung um mehr als 7 Punkte klinisch relevant (vgl. Tabelle 4-49). Die 5 Dimensionen aus dem EQ-5D Fragebogen (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz / Körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit) blieben während der Behandlung mit Blinatumomab stabil.

#### *Fazit zur Morbidität*

Anhand der Auswertung des tiefen Ansprechens mittels der kompletten MRD-Remission und der teilweisen Verbesserung der Symptome wird aufgrund einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer Verringerung von schwerwiegenden Symptomen, der Nachweis für einen **geringen** Zusatznutzen bezogen auf die Nutzenkategorie Morbidität von Blinatumomab erbracht.

#### *Lebensqualität*

Bei der Mehrzahl der Patienten kam es trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung und anders als wie unter einer Poly-Chemotherapie zu erwarten gewesen wäre, während der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität um eine klinisch bedeutsame Größe von zehn Punkten (vgl. Tabelle 4-53).

Die Patienteneinschätzung (patient reported outcomes, PRO) zum globalen Gesundheitszustand und den 5 Funktionsskalen sowie der Skala zu finanziellen Schwierigkeiten aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen blieb während der Behandlung mit Blinatumomab stabil. Eine Erhöhung des Scores geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, wobei eine Veränderung um mehr als 10 Punkte als klinisch relevant gilt. Insgesamt zeigen 3 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) sowie der allgemeine Gesundheitszustand eine konstante Verbesserung, die soziale Funktion verbesserte sich sogar in allen Zyklen klinisch relevant (vgl. Tabelle 4-54). Auf allen weiteren Skalen gab es nur geringfügige, klinisch nicht relevante Veränderungen.

Die Ergebnisse der unterstützenden Analyse zeigen, dass die per EORTC QLQ-C30 bewertete Lebensqualität der Patienten weitgehend stabil bleibt bzw. teilweise klinisch relevant verbessert.

Insgesamt ist anhand der Auswertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens **ein nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen nachweisbar.

## **Sicherheit**

Die Sicherheit von Blinatumomab wurde anhand der Studie MT103-203 (BLAST) sowie MT103-202 unter Zugrundelegung des FAS bewertet. Das Nebenwirkungsprofil von Blinatumomab entsprach dem aus früheren Studien mit Blinatumomab.

Bei allen Patienten (100 %) im FAS der Studien MT103-203 (BLAST) sowie MT103-202 trat mindestens ein UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf (vgl. Tabelle 4-57). Therapiebedingte („treatment-related“) UE traten bei einer Behandlung mit Blinatumomab in Studie MT103-202 (BLAST) bei 96,6 % der Patienten auf (Studie MT103-202: 100 %).

Bei 61,2 % der Patienten in Studie MT103-203 (BLAST) traten UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTCAE auf (Studie MT103-202: 81,0 %). Therapiebedingte UE von mindestens Grad 3 CTCAE traten in Studie MT103-203 (BLAST) bei 51,7 % der Patienten auf, SUE bei 62,9 % der Patienten, therapiebedingte SUE bei 51,7 %.

Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Therapiebeginn lagen unter Blinatumomab in der Studie MT103-203 (BLAST) bei 17,2 % (20/116) (vgl. Tabelle 4-57), in Studie MT103-202 erfolgte bei zwei Patienten (2/21) ein Therapieabbruch aufgrund von einem UE nach Therapiebeginn.

Die Rate der Todesfälle in Folge eines UE nach Therapiebeginn in Studie MT103-203 (BLAST) betrug 1,7 % (2/116) (vgl. Tabelle 4-57). In der Studie MT103-202 trat hingegen kein Todesfall aufgrund eines UE nach Therapiebeginn ein. Nur bei einem Patienten (0,9 %) der Studie MT103-203 (BLAST) kam es zu einem therapiebedingten Todesfall.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (einschließlich neurologischer Ereignisse) war im ersten Zyklus am höchsten und nahm im Verlauf der anschließenden Zyklen ab. Trotz der Anwendung einer höheren Anfangsdosis traten in Studie MT103-203 (BLAST) Zytopenien, auch des Grads 3/4, seltener auf als in vorhergehenden Studien zu Blinatumomab bei r/r ALL.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bei der Behandlung mit Blinatumomab sind insbesondere neurologische Ereignisse und ein Zytokinfreisetzungssyndrom. Bei den neurologischen Ereignissen in Studie MT103-203 (BLAST) handelte es sich größtenteils um Ereignisse des Grads ½. Bei Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zu Behandlungsunterbrechungen führten, klangen die meisten Ereignisse nach Stopp der Infusion von Blinatumomab, welches im Serum eine Halbwertszeit von ca. zwei Stunden aufweist, rasch ab. Bei 12 Patienten (10 %) traten neurologische Ereignisse vom Schweregrad 3 auf, bei drei Patienten (3 %) vom Grad 4. Die meisten Patienten mit neurologischen Grad-3/4-Ereignissen nahmen die Behandlung mit Blinatumomab nach Abklingen des Ereignisses wieder auf. Nur bei vier Patienten (3 %) wurde in Studie MT103-203 (BLAST), bei Patienten mit MRD und somit geringer Tumormasse, ein Zytokinfreisetzungssyndrom beobachtet (jeweils zwei Patienten mit Grad 1 bzw. Grad 3), jeweils im 1. Zyklus. Es gab keine Todesfälle im Zusammenhang mit neurologischen Ereignissen oder dem Zytokinfreisetzungssyndrom.

Das Nebenwirkungsprofil von Blinatumomab entsprach dem aus früheren Studien mit Blinatumomab. Aus klinischer Sicht weist die Immuntherapie mit Blinatumomab, wie dies bereits auch in der randomisierten Studie 00103311 (TOWER) gezeigt wurde, eine deutlich bessere Verträglichkeit als eine Poly-Chemotherapie auf.

Insgesamt ist **kein zusätzlicher Schaden** durch Blinatumomab belegt.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie MT103-203 (BLAST), die maßgeblich für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird, wurde in Anlehnung an nationale (DGHO) und internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der ALL entwickelt. Beinahe die Hälfte aller Patienten (56/116; 48 %) des FAS aus der Studie MT103-203 (BLAST) wurden dabei in Deutschland rekrutiert. In der retrospektiven Kohortenstudie (20120148) war der Anteil der deutschen Patienten (108/287; 37,6 %) im FAS etwas geringer. Mit Ausnahme eines kleinen Anteils an russischen Patienten (15/287; 5,2 %) hatten die restlichen Patienten der Studie 20120148 eine europäische Herkunft. Ebenso lag der Prozentsatz aller Patienten in der Studie MT103-203 (BLAST), die einen weißen ethnischen Hintergrund hatten, mit 87,9 % im FAS am höchsten. Dies trifft ebenfalls auf die Studie MT103-202 zu, in der 100 % aller Patienten einen weißen ethnischen Hintergrund hatten. Des Weiteren hatte ein Großteil der Studienzentren aus der Studie MT103-203 (BLAST) den Standort Deutschland – in der Studie MT103-202 hatten hingegen alle der sechs Studienzentren den Standort Deutschland.

Bis dato wurden in den Leitlinien keine eindeutigen Therapieempfehlungen für erwachsene Patienten mit MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL publiziert (DGHO 2018; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2018). Folglich wurden in der retrospektiven Kohortenstudie Patienten mit unterschiedlichen Chemotherapieregimen eingeschlossen. Unter den in der retrospektiven Kohortenstudie enthaltenden Chemotherapieregimen, ist der Anteil der GMALL Studiengruppe am größten (117/287; 41,0 %). Laut DGHO Leitlinie nehmen in Deutschland allein mehr als 140 Kliniken an dieser weltweit größten Studiengruppe teil (DGHO 2018). Die gewählten Therapieregime der Studie 20120148 entsprechen den verbreiteten Therapieoptionen, die dem deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext entsprechen.

Zusammenfassend gewähren die Studien MT103-203 (BLAST), MT103-202, sowie die retrospektive Kohortenstudie (20120148) eine eindeutige Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und sind somit einwandfrei geeignet, die Relevanz von Blinatumomab in diesem Indikationsgebiet zu beurteilen.

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

Die ALL bei Erwachsenen betrifft Personen im erwerbsfähigen Alter, das mediane Alter bei Diagnose liegt bei ca. 40 – 50 Jahren. In Deutschland werden die verlorenen Lebensjahre

aufgrund von ALL bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr Jahre als bei den meisten anderen Krebserkrankungen.

Patienten, die unter Poly-Chemotherapie zwar eine komplette Remission erreichen, bei denen aber noch eine MRD nachweisbar ist, haben eine sehr schlechte Prognose bei Fortführung der Poly-Chemotherapie, da eine Persistenz oder das Wiederauftreten einer MRD die Resistenz der Erkrankung gegenüber einer Poly-Chemotherapie aufzeigt. Eine MRD-Negativität hingegen ist einer 72 %-igen Reduktion des Sterberisikos verbunden; nach zehn Jahren leben noch 60 % der erwachsenen Patienten ohne MRD, verglichen mit nur 15 % der Patienten mit MRD.

Blinatumomab, ein BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist der erste innovative Wirkstoff für Patienten mit Ph<sup>-</sup> B-Vorläufer ALL, der in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Für Erwachsene mit Ph<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer MRD von mindestens 0,1 % ist Blinatumomab das erste und einzige in dieser Indikation zugelassene Arzneimittel.

Eine MRD ist gemäß nationaler und internationaler Leitlinien der ungünstigste Prognosefaktor bei der ALL des Erwachsenen. Die DGHO-Leitlinie zur ALL empfiehlt seit Februar 2018 eine Therapieumstellung und den Einsatz zielgerichteter Therapien wie Blinatumomab (DGHO 2018). Mit Blinatumomab ist es nun möglich, diesen schwer zu behandelnden Patienten eine neue und wirksame Therapieoption anzubieten und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung zu geben. Somit trägt Blinatumomab erheblich dazu bei, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser zwar seltenen, aber äußerst aggressiven malignen Erkrankung zu decken.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL daher als **beträchtlich** einzustufen.

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

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation, für die bislang keine zugelassene Behandlungsoption existiert.
- Signifikante Verlängerung der Überlebenszeit um mehr als 20 Monate unter Blinatumomab gegenüber einer Poly-Chemotherapie (Median: 38,4 Monate vs. 17,6 Monate), sowie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 34 % (HR 0,66 [0,46; 0,95]). Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt 45 % unter Blinatumomab, gegenüber nur 33 % unter einer Poly-Chemotherapie.
- Die große Mehrzahl der Patienten (77,9 %) erreichte mit nur einem Zyklus Blinatumomab eine komplette MRD-Remission.



- Jeder zweite Patient, der eine komplette MRD-Remission erzielte, überlebte langfristig. Nach ca. 4 Jahren erreicht die Überlebenskurve ein Plateau; diese Patienten haben eine hohe Chance, weiterhin rezidivfrei zu bleiben bzw. geheilt zu sein.
- Die Patienten mit kompletter MRD-Remission wiesen ein signifikant längeres OS (43,1 vs. 10,5 Monate;  $p=0,0006$ ) auf als Patienten ohne komplette MRD-Remission. Dies entspricht einer Vervierfachung des medianen OS bzw. einem Überlebensvorteil von mehr als 2½ Jahren bei Patienten, die unter Blinatumomab eine komplette MRD-Remission erreichten.
- Blinatumomab zeigt insgesamt eine gute Verträglichkeit. Das Sicherheitsprofil ist konsistent zu dem aus vorigen Studien mit Blinatumomab und ist einer Poly-Chemotherapie deutlich überlegen.
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: insgesamt 56 der eingeschlossenen Patienten (48 %) in Studie MT103-203 (BLAST) stammen aus Deutschland, in der Studie MT103-202 kamen sogar alle der teilnehmenden Zentren aus Deutschland.

Bei der MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. MRD ist der wichtigste unabhängige negative prognostische Faktor in Bezug auf die Überlebens- und Rückfallwahrscheinlichkeit bei der ALL. Patienten in hämatologischer CR mit MRD haben ein höheres Rückfallrisiko, ein erhöhtes Risiko für eine erfolglose allogene SZT und eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne MRD. Mit Blinatumomab steht den betroffenen MRD-positiven Patienten eine wirksame immunonkologische Therapieoption zur Verfügung, die ihr Überleben verlängert, die Erkrankung spürbar lindert und ihre Chance auf Heilung im Vergleich zur bisherigen Salvage-Chemotherapie beträchtlich erhöht.

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

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %	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. Es wurde kein adjustierter indirekter Vergleich vorgenommen.

##### 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.*

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudie für Blinatumomab (MT103-203 (BLAST)) war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Zudem wurden die in der Studie MT103-202 dokumentierten Parameter anhand valider statistischer Methoden für die mit Blinatumomab behandelten Patienten ausgewertet. Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab für die Endpunkte OS und hRFS wurden die in der Studie 20120148 resultierten Ergebnisse mittels PSM zur Vervollständigung der Analysen im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt. Zur Identifizierung von Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von erwachsenen Patienten in der untersuchten Indikation wurde eine systematische Literaturrecherche entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3).

#### 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 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:

<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.

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

- 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.

#### **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 4-61: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
MT103-203 (BLAST) (NCT01207388)	Ja (Amgen 2016)	Ja ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2018)  EU CTR (EU CTR 0000a)  PharmnetBund (PharmnetBund 0000b)  WHO ICTRP (WHO ICTRP 2018a, 2018b)	Ja (Gökbuget et al. 2018)
MT103-202 (NCT00560794)	Ja (Amgen 2013)	Ja ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2015)  EU CTR (EU CTR 0000b)  PharmnetBund (PharmnetBund 0000a)  WHO ICTRP (WHO ICTRP 2015b)	Ja (Gökbuget et al. 2017; Klinger et al. 2012; Topp et al. 2011; Zugmaier et al. 2014)
20120148 (NCT02010931)	Ja (Amgen 2014c)	Ja ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2014)  WHO ICTRP (WHO ICTRP 2015a)	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. Aaronson, N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in*

- international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Amgen 2013. *Studienbericht Studie MT103-202: An Open-label, Multicenter Phase 2 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)*. Data on file.
  3. Amgen 2014a. *Amgen's BiTE® Immunotherapy Blinatumomab Receives FDA Priority Review Designation In Acute Lymphoblastic Leukemia: Additional Global Regulatory Filings Reinforce Commitment to Addressing Significant Unmet Needs for Patients With This Aggressive Cancer With Limited Treatment Options*. Verfügbar unter: <http://www.amgen.com/media/news-releases/2014/10/amgens-bite-immunotherapy-blinatumomab-receives-fda-priority-review-designation-in-acute-lymphoblastic-leukemia/>, abgerufen am: 06.04.2018.
  4. Amgen 2014b. *FDA Approves BLINCYTO™ (Blinatumomab) Immunotherapy for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: BLINCYTO is the First-and-Only Bispecific CD19-Directed CD3 T-Cell Engager (BiTE®) Immunotherapy to be Approved by the FDA*. Verfügbar unter: <https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-approves-blincyto%E2%84%A2-blinatumomab-immunotherapy-for-treatment-of-relapsed-or-refractory-b>, abgerufen am: 06.04.2018.
  5. Amgen 2014c. *Studienbericht Studie 20120148: A Retrospective Analysis of Hematological Relapse Free Survival and Overall Survival in Adult Patients with Philadelphia-Negative B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Complete Hematological Remission with Minimal Residual Disease*. Data on file.
  6. Amgen 2016. *Studienbericht Studie MT103-203 (BLAST): A Confirmatory Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia*. Data on file.
  7. Amgen 2017. *Propensity Score Analysis of Relapse Free Survival and Overall Survival among Adult Patients with Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia*. Data on file.
  8. Amgen 2018. *Zusätzliche Analysen der Studie MT103-203 (BLAST)*. Data on file.
  9. Amgen 2019. *Fachinformation BLINCYTO®*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 24.01.2019.
  10. Austin P. C. 2011. *An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies*. Multivariate behavioral research 46 (3), S. 399–424.
  11. Austin P. C. 2013. *The performance of different propensity score methods for estimating marginal hazard ratios*. Statistics in medicine 32 (16), S. 2837–2849.

12. Bar M., Wood B. L., Radich J. P. et al. 2014. *Impact of minimal residual disease, detected by flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia*. *Leukemia research and treatment* 2014, S. 421723.
13. Barlev A., Lin V. W. und Song X. 2016. *Burden of hospitalization in relapsed acute lymphoblastic leukemia*. *Current medical research and opinion* 32 (7), S. 1209–1212.
14. 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 (18), S. 4153–4162.
15. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. et al. 2014. *Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia*. *Blood cancer journal* 4, S. e225.
16. Beldjord K., Chevret S., Asnafi V. et al. 2014. *Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 123 (24), S. 3739–3749.
17. Bergfelt E., Kozłowski P., Ahlberg L. et al. 2015. *Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study*. *Medical Oncology* 32 (4), S. 135.
18. Berry D. A., Zhou S., Higley H. et al. 2017. *Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis*. *JAMA oncology* 3 (7), S. e170580.
19. Boluda B., Rodríguez-Veiga R., Martínez-Cuadrón D. et al. 2016. *Time and Cost of Hospitalization for Salvage Therapy Among Adults with Philadelphia (PH)-Negative B-Cell Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) In Spain* Poster: ISPOR 19th Annual European Congress, Vienna, Austria; October 29 – November 2, 2016. *Data on file*.
20. Borowitz M. J., Devidas M., Hunger S. P. et al. 2008. *Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study*. *Blood* 111 (12), S. 5477–5485.
21. Borowitz M. J., Wood B. L., Devidas M. et al. 2015. *Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232*. *Blood* 126 (8), S. 964–971.
22. Brookhart M. A., Schneeweiss S., Rothman K. J. et al. 2006. *Variable selection for propensity score models*. *American journal of epidemiology* 163 (12), S. 1149–1156.
23. Brüggemann M., Gökbuget N. und Kneba M. 2012a. *Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle*. *Seminars in oncology* 39 (1), S. 47–57.

24. Brüggemann M. und Kotrova M. 2017. *Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation*. Blood advances 1 (25), S. 2456–2466.
25. Brüggemann M., Raff T., Flohr T. et al. 2006. *Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia*. Blood 107 (3), S. 1116–1123.
26. Brüggemann M., Raff T. und Kneba M. 2012b. *Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?* Blood 120 (23), S. 4470–4481.
27. Bullinger M. und Schmidt S. 2006. *Kapitel 41 - Methoden zur Lebensqualitätsbewertung in der Onkologie*, in: Schmoll H. J. et al. (Hrsg.), *Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie*, 4. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 2505–2516.
28. 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*.
29. Caliendo M. und Kopeinig S. 2008. *SOME PRACTICAL GUIDANCE FOR THE IMPLEMENTATION OF PROPENSITY SCORE MATCHING*. Journal of Economic Surveys 22 (1), S. 31–72.
30. Cancer.Net Editorial Board (Cancer.Net) 2016. *Leukemia - Acute Lymphocytic - ALL - Treatment Options*. Verfügbar unter: <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment-options>, abgerufen am: 27.07.2017.
31. ClinicalTrials.gov 2014. *Retrospective Analysis of Survival in Adult MRD Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: NCT02010931*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02010931?term=20120148&rank=1>, abgerufen am: 17.12.2018.
32. ClinicalTrials.gov 2015. *Phase II Study of the BiTE<sup>®</sup> Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT00560794*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00560794>, abgerufen am: 29.11.2018.
33. ClinicalTrials.gov 2018. *Confirmatory Phase II Study of Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (BLAST): NCT01207388*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01207388>, abgerufen am: 29.11.2018.
34. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2011. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*. Journal of Clinical Oncology 29 (1), S. 89–96.
35. Cole S. R. und Hernán M. A. 2004. *Adjusted survival curves with inverse probability weights*. Computer methods and programs in biomedicine 75 (1), S. 45–49.



36. Cuong N. V. 2013. *Which covariates should be controlled in propensity score matching?: Evidence from a simulation study*. *Statistica Neerlandica* 67 (2), S. 169–180.
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2010. *Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie: Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>, abgerufen am: 24.07.2017.
38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 09.03.2018.
39. Dhédin N., Huynh A., Maury S. et al. 2015. *Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 125 (16), S. 2486–96; quiz 2586.
40. Dombret H., Thomas X., Chevallier P. et al. 2016. *Healthcare burden and reimbursement of hospitalization during chemotherapy for adults with Ph-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in France: a retrospective chart review*. *Journal of medical economics* 19 (11), S. 1034–1039.
41. EU Clinical Trials Register (EU CTR) 0000a. *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: EudraCT Number: 2010-018314-75*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018314-75>, abgerufen am: 14.12.2018.
42. EU Clinical Trials Register (EU CTR) 0000b. *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): EudraCT Number: 2006-006520-19*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006520-19/results>, abgerufen am: 14.12.2018.
43. Europäische Kommission (EC) 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*.
44. European Medicines Agency (EMA) 2009. *Protocol Assistance Blinatumomab (MT103). Data on file*.
45. European Medicines Agency (EMA) 2012a. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline: EMA/768937/2012*. Verfügbar unter:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf), abgerufen am: 24.07.2017.

46. European Medicines Agency (EMA) 2012b. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials.* Verfügbar unter:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf), abgerufen am: 03.08.2017.
47. European Medicines Agency (EMA) 2012c. *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: 17.07.2017.
48. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: BLINCYTO (Blinatumomab): EMA/635477/2015 - EMEA/H/C/003731.* Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003731/WC500198229.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003731/WC500198229.pdf), abgerufen am: 27.07.2017.
49. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies.* Verfügbar unter:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf), abgerufen am: 25.07.2017.
50. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. Draft.* Verfügbar unter:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/03/WC500203320.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf), abgerufen am: 01.08.2017.
51. European Medicines Agency (EMA) 2018. *CHMP Rapporteurs extension of indication Joint variation assessment report – 3rd Request for Supplementary Information (RSI3). Data on file.*
52. Félix J., Aragão F., Almeida J. M. et al. 2013. *Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma.* BMC Cancer 13 (122), S. 1–12.
53. 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.
54. Food and Drug Administration (FDA) 2007. *Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics.* Verfügbar unter:  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 24.07.2017.
55. Food and Drug Administration (FDA) 2014. *Orphan Drug Approval for Blinatumomab.* Verfügbar unter:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=125557>, abgerufen am: 06.04.2018.

56. Fung F. Y., Li M., Breunis H. et al. 2013. *Correlation between cytokine levels and changes in fatigue and quality of life in patients with acute myeloid leukemia*. *Leukemia Research* 37 (3), S. 274–279.
57. Gaipa G., Basso G., Biondi A. et al. 2013. *Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia*. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry* 84 (6), S. 359–369.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. *Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Ruxolitinib*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>?, abgerufen am: 25.07.2017.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - 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: 26.03.2018.
60. 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 - Crizotinib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf), abgerufen am: 25.07.2017.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07\\_AM-RL-XII\\_Ruxolitinib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf), abgerufen am: 25.07.2017.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung: Olaparib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-173/2015-10-05-Wortprotokoll\\_2015-06-01-D-166\\_Olaparib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-173/2015-10-05-Wortprotokoll_2015-06-01-D-166_Olaparib.pdf), abgerufen am: 06.03.2018.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_2014-08-15-D-120\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf), abgerufen am: 25.07.2017.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Olaparib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3451/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_2015-06-01-D-166\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3451/2015-11-27_AM-RL-XII_Olaparib_2015-06-01-D-166_TrG.pdf)?, abgerufen am: 26.03.2018.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Wirkstoffs Ibrutinib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_2014-11-01-D-141\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_TrG.pdf), abgerufen am: 25.07.2017.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung: Carfilzomib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-204/2016-04-25\\_Wortprotokoll\\_end\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-204/2016-04-25_Wortprotokoll_end_Carfilzomib.pdf), abgerufen am: 06.03.2018.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung: Panobinostat*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-193/2016-02-08\\_Wortprotokoll\\_end\\_Panobinostat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-193/2016-02-08_Wortprotokoll_end_Panobinostat.pdf), abgerufen am: 06.03.2018.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-201\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf), abgerufen am: 05.02.2018.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf), abgerufen am: 26.03.2018.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf), abgerufen am: 09.02.2018.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet - Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4156/2017-01-19\\_AM-RL-XII\\_Brentuximab-Vedotin\\_D-253\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4156/2017-01-19_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-253_TrG.pdf), abgerufen am: 24.07.2017.

72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Wirkstoffs Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet - nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-251\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf), abgerufen am: 24.07.2017.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Wirkstoffs Trifluridin/Tipiracil*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Trifluridin-Tipiracil\\_D-252\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_TrG.pdf), abgerufen am: 24.07.2017.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert am 16. August 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.12.2018 B5, in Kraft getreten am 8. Dezember 2018*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO\\_2018-08-16\\_iK-2018-12-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO_2018-08-16_iK-2018-12-08.pdf), abgerufen am: 11.12.2018.
75. Gökbüget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. 2018. *Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. Blood 131 (14), S. 1–31.
76. Gökbüget N., Kneba M., Raff T. et al. 2012. *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.
77. Gökbüget N., Raff R., Brügge-Mann M. et al. 2004. *Risk/MRD adapted GMALL trials in adult ALL*. Annals of Hematology 83 (1), S. 129–131.
78. Gökbüget N., Zugmaier G., Klinger M. et al. 2017. *Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica 102 (4), S. e132-e135.
79. Graux C., Strens D., Hoefkens C. et al. 2016. *Retrospective chart review of hospitalisations and costs associated with the treatment of adults with Philadelphia-negative (-) B-precursor relapsed or refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Belgium: Belgian Hematological Society 31st Annual General Meeting*. Belgian Hematological Society, 2016.
80. Green K. M. und Stuart E. A. 2014. *Examining moderation analyses in propensity score methods: Application to depression and substance use*. Journal of consulting and clinical psychology 82 (5), S. 773–783.
81. Griebisch I., Palmer M., Fayers P. M. et al. 2014. *Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib*. BMJ Open 4 (10), S. 1–9.
82. Health Quality Ontario, Schaink A. und Higgins C. 2016. *Minimal Residual Disease Evaluation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Clinical Evidence Review*. Ontario health technology assessment series 16 (7), S. 1–52.

83. Hellstrom-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G. et al. 2003. *A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life*. British journal of haematology 120 (6), S. 1037–1046.
84. Herold G. 2016. *Innere Medizin 2016: Leukämien [C95.90]*. Selbstverl., Köln.
85. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H. et al. 2016. *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 27 (Suppl 5), S. v69-v82.
86. Holowiecki J., Krawczyk-Kulis M., Giebel S. et al. 2008. *Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study*. British journal of haematology 142 (2), S. 227–237.
87. Hourigan M. J. und Goldstone A. H. 2011. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology: Chapter 6*, in: Advani A. S. und Lazarus H. M. (Hrsg.), *Adult Acute Lymphocytic Leukemia*. Humana Press, Totowa, NJ, S. 77–87.
88. Imbens G. W. 2004. *Nonparametric Estimation of Average Treatment Effects Under Exogeneity: A Review*. Review of Economics and Statistics 86 (1), S. 4–29.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. *Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 151. Auftrag: A12-15*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A12-15\\_Crizotinib\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf), abgerufen am: 18.12.2018.
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf), abgerufen am: 13.12.2018.
91. Kantarjian H., Stein A., Gökbüget N. et al. 2017. *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*. The New England journal of medicine 376 (9), S. 836–847.
92. King M. T. 1996. *The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30*. Quality of Life Research 5 (6), S. 555–567.
93. 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.
94. Kompetenznetz Leukämie 2015. *Pharmakovigilanz*. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studieninfrastruktur/themen/pharmakovigilanz>, abgerufen am: 18.12.2018.

95. Kompetenznetz Leukämie 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>, abgerufen am: 26.07.2017.
96. Kompetenznetz Leukämie 2018. *Deutsches Leukämie-Studienregister - Alle aktiven oder geschlossenen Studien*. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/index.html?status=all>, abgerufen am: 06.04.2018.
97. Kreuzer K., Stuhlmann R., Lebioda A. et al. 2015. *Hospitalisations Among Adult Patients with Ph-Negative B-Precursor Relapsed or Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukaemia (All) Receiving Chemotherapy in Germany: A Retrospective Chart Review*. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 18 (7), S. A443.
98. Kuss O., Blettner M. und Börgermann J. 2016. *Propensity Score: An Alternative Method of Analyzing Treatment Effects*. *Deutsches Arzteblatt international* 113 (35-36), S. 597–603.
99. Larson R. A. und Anastasi J. 2008. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Classification*, in: Faderl S. H. (Hrsg.), *Acute Leukemias*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 109–118.
100. Lee B. K., Lessler J. und Stuart E. A. 2011. *Weight trimming and propensity score weighting*. *PloS one* 6 (3), S. e18174.
101. Levenson M. S. und Yue L. Q. 2013. *Regulatory issues of propensity score methodology application to drug and device safety studies*. *Journal of biopharmaceutical statistics* 23 (1), S. 110–121.
102. Mehta J., Joulain F., Hageman K. et al. 2012. *Need for Patient Reported Outcomes (PRO) in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. *Blood* 120 (21), S. 4704.
103. Migkou M., Kastritis E., Roussou M. et al. 2011. *Short progression-free survival predicts for poor overall survival in older patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based therapy*. *European Journal of Haematology* 87 (4), S. 323–329.
104. Mohamed A. F., Hauber A. B. und Neary M. P. 2011. *Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma*. *Pharmacoeconomics* 29 (11), S. 977–988.
105. Mühlbacher A. C. und Bethge S. 2015. *Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer*. *The European Journal of Health Economics* 16 (6), S. 657–670.
106. National Cancer Institute (NCI) 2016. *Dictionary of Cancer Terms*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-website>, abgerufen am: 03.08.2017.
107. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 1.2018 - March 12, 2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Verfügbar unter:

[https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf), abgerufen am: 27.06.2018.

108. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. 1998. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. Journal of Clinical Oncology 16 (1), S. 139–144.
109. Pagano L., Oberti M., Esposito B. et al. 2015. *Retrospective Chart Review of Hospitalisations During Chemotherapy for Adult Patients with Ph-Negative B-Precursor Relapsed or Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) In Italy: ISPOR 18th Annual European Congress*. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 18 (7), S. A443.
110. PharmnetBund 0000a. 2006-006520-19 *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): EudraCT number: 2006-006520-19*. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/behoerden/clinical-trials/index.html>, abgerufen am: 19.11.2018.
111. PharmnetBund 0000b. 2010-018314-75 *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: EudraCT number: 2010-018314-75*. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/behoerden/clinical-trials/index.html>, abgerufen am: 19.11.2018.
112. Pickard A. S., Neary M. P. und Cella D. 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. Health and quality of life outcomes 5, S. 70.
113. Pui C.-H., Pei D., Coustan-Smith E. et al. 2015. *Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study*. The Lancet Oncology 16 (4), S. 465–474.
114. Raff T., Gökbuget N., Lüschen S. et al. 2007. *Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials*. Blood 109 (3), S. 910–915.
115. Ravandi F., Jorgensen J. L., O'Brien S. M. et al. 2016. *Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia*. British journal of haematology 172 (3), S. 392–400.
116. Ribera J. M., Oriol A., Morgades M. et al. 2014. *Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial*. Journal of Clinical Oncology 32 (15), S. 1595–1604.
117. Rosenbaum P. R. und Rubin D. B. 1983. *The central role of the propensity score in observational studies for causal effects*. Biometrika 70 (1), S. 41–55.



118. Sanchez-Garcia J., Serrano J., Serrano-Lopez J. et al. 2013. *Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL*. Bone marrow transplantation 48 (3), S. 396–402.
119. Sanford M. 2015. *Blinatumomab: first global approval*. Drugs 75 (3), S. 321–327.
120. Short N. J., Kantarjian H. M., Sasaki K. et al. 2016. *Prognostic significance of day 14 bone marrow evaluation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia*. Cancer 122 (24), S. 3812–3820.
121. Spinelli O., Peruta B., Tosi M. et al. 2007. *Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica 92 (5), S. 612–618.
122. Statistisches Bundesamt 2013. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung*. Verfügbar unter:  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 27.06.2018.
123. 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.
124. Topp M. S., Gökbuget N., Zugmaier G. et al. 2012. *Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL*. Blood 120 (26), S. 5185–5187.
125. Topp M. S., Kufer P., Gökbuget N. et al. 2011. *Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (18), S. 2493–2498.
126. Toubai T., Tanaka J., Ota S. et al. 2005. *Minimal residual disease (MRD) monitoring using rearrangement of T-cell receptor and immunoglobulin H gene in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia patients*. American Journal of Hematology 80 (3), S. 181–187.
127. van der Velden V. H. J., Corral L., Valsecchi M. G. et al. 2009. *Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol*. Leukemia 23 (6), S. 1073–1079.
128. van Dongen J. J.M., Seriu T., Panzer-Grümayer E. R. et al. 1998. *Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood*. The Lancet 352 (9142), S. 1731–1738.
129. van Dongen J. J.M., van der Velden V. H. J., Brüggemann M. et al. 2015. *Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies*. Blood 125 (26), S. 3996–4009.

130. van Dongen-Leunis A., Redekop W. K. und Uyl-de Groot C. A. 2016. *Which Questionnaire Should Be Used to Measure Quality-of-Life Utilities in Patients with Acute Leukemia? An Evaluation of the Validity and Interpretability of the EQ-5D-5L and Preference-Based Questionnaires Derived from the EORTC QLQ-C30*. *Value in Health* 19 (6), S. 834–843.
131. Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) 2017. *vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien*. Verfügbar unter: <https://www.vfa.de/de/wirtschaftspolitik/positionen/pos-endpunkte-bei-onkologischen-therapien.html>, abgerufen am: 24.07.2017.
132. WHO ICTRP 2015a. *A Retrospective Analysis of Hematological Relapse Free Survival and Overall Survival in Adult Patients With Philadelphia-Negative B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Complete Hematological Remission With Minimal Residual Disease: NCT02010931*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02010931>, abgerufen am: 17.12.2018.
133. WHO ICTRP 2015b. *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 Bprecursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) - MT103-202: EUCTR2006-006520-19-DE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>, abgerufen am: 29.11.2018.
134. WHO ICTRP 2018a. *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 - BLAST MT103-203: EUCTR2010-018314-75-DE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>, abgerufen am: 29.11.2018.
135. WHO ICTRP 2018b. *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 (BLAST): DRKS00005163*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>, abgerufen am: 29.11.2018.
136. Wong M. K., Mohamed A. F., Hauber A. B. et al. 2012. *Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma*. *Journal of medical economics* 15 (6), S. 1139–1148.
137. Yue L. Q. 2007. *Statistical and regulatory issues with the application of propensity score analysis to nonrandomized medical device clinical studies*. *Journal of biopharmaceutical statistics* 17 (1), S. 1-13; discussion 15-7, 19-21, 23-7 passim.
138. Zikos E., Ediebah D. E., Coens C. et al. 2012. *The Added Clinical Value Of Health-Related Quality Of Life Research: Major Outcomes Of The Pooled Analysis Of Phase III Randomised Clinical Trials*. Verfügbar unter: [http://groups.eortc.be/probe/sites/default/files/EZI\\_ISOQOL\\_ID3051.pdf](http://groups.eortc.be/probe/sites/default/files/EZI_ISOQOL_ID3051.pdf), abgerufen am: 25.07.2017.

139. Zugmaier G., Gökbüget N., Klinger M. et al. 2015. *Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment*. Blood 126 (24), S. 2578–2584.
140. Zugmaier G., Topp M. S., Alekar S. et al. 2014. *Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. Blood cancer journal 4, S. 244.

**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

<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-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

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

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>	27.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1988 bis 2018 Woche 48	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	427
2	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	54
3	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	63931
4	exp acute lymphoblastic leukemia/	45104
5	Philadelphia chromosome negative.af. or Philadelphia 1 chromosome/	6802
6	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	5704
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	70011
8	exp Blinatumomab/	1075
9	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	141
10	bispecific antibody/	2533
11	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	1191
12	8 or 9 or 10 or 11	3570
<b>13</b>	<b>7 and 12</b>	<b>807</b>

<b>Datenbankname</b>	Epub Ahead of Print, InProcess & Other NonIndexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	27.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to November 26, 2018	
<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.	27834
2	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	689
3	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	41
4	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	5031
5	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	40936
6	Philadelphia chromosome negative.af. or exp Philadelphia Chromosome/	2954
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	57831
8	exp Antibodies, Bispecific/	1888
9	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	339
10	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	70
11	8 or 9 or 10	2135
<b>12</b>	<b>7 and 11</b>	<b>252</b>

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2017	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	27.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1999 – October 2018	
<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.	2182
2	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	286
3	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	28
4	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	2
5	(Philadelphia chromosome or Philadelphia chromosome negative).af.	324
6	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma or Leukemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma).af.	993
7	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma or Leukaemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma).af.	0
<b>8</b>	<b>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7</b>	<b>2754</b>
9	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	53
10	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	2
11	exp Antibodies, Bispecific/	37
<b>12</b>	<b>9 or 10 or 11</b>	<b>84</b>
<b>Zusammenfassung</b>		
<b>13</b>	<b>8 and 12</b>	<b>45</b>

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 21, 2018	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	27.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	2005 – November 21, 2018	
<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.	75
2	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	53
3	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	8
4	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	0
5	(Philadelphia chromosome or Philadelphia chromosome negative).af.	10
6	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma or Leukemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma).af.	7
7	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma or Leukaemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma).af.	0
<b>8</b>	<b>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7</b>	<b>96</b>
9	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	1
10	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	1
11	Bispecific antibod*.af.	1
<b>12</b>	<b>9 or 10 or 11</b>	<b>2</b>
<b>Zusammenfassung</b>		
<b>13</b>	<b>8 and 12</b>	<b>1</b>



**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**

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	29.11.2018
<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://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&amp;term=Blinatumomab+OR+Blincyto*+OR+MT103+OR+MT-103+OR+MT+103+OR+AMG103+OR+AMG-103+OR+AMG+103&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=">https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&amp;term=Blinatumomab+OR+Blincyto*+OR+MT103+OR+MT-103+OR+MT+103+OR+AMG103+OR+AMG-103+OR+AMG+103&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=</a>
<b>Treffer</b>	57

<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>	29.11.2018
<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>	130 Treffer zu 65 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>	14.12.2018
<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.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%22Blinatumomab%22+OR+%22Blincyto*%22+OR+%22MT103%22+OR+%22MT-103%22+OR+%22MT+103%22+OR+%22AMG103%22+OR+%22AMG-103%22+OR+%22AMG+103%22&amp;orphanimp=true">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%22Blinatumomab%22+OR+%22Blincyto*%22+OR+%22MT103%22+OR+%22MT-103%22+OR+%22MT+103%22+OR+%22AMG103%22+OR+%22AMG-103%22+OR+%22AMG+103%22&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.html">www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	29.11.2018
<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>	14

### **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.

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

Referenznummer	Referenz	Ausschlussgrund
Nicht zutreffend		

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

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

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

1. ClinicalTrialsGOV 2015. *Safety Study of the Bispecific T-cell Engager Blinatumomab (MT103) in Patients With Relapsed NHL: NCT00274742*. Studiennummer des Sponsors: MT103-104. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274742>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): NCT01741792 / 2011-005781-38*. Studiennummer des Sponsors: MT103-208. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741792>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01471782 / 2010-024264-18*. Studiennummer des Sponsors: MT103-205. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471782>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

4. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01466179 / 2011-002257-61*. Studiennummer des Sponsors: MT103-211. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466179>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma: NCT03173430*. Studiennummer des Sponsors: UPCC 56416. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173430>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study Evaluating the Efficacy of 90Yttrium-epratuzumab in Adults With CD22+ Relapsed/Refractory B-ALL: NCT02844530*. Studiennummer des Sponsors: RC15\_0088. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844530>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of the BiTE® Blinatumomab (MT103) in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01209286*. Studiennummer des Sponsors: MT103-206. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209286>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
8. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Phase 1b Open-Label Study Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02961881*. Studiennummer des Sponsors: 20140286. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961881>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Blinatumomab in Patients With Pre B-cell ALL and B-cell NHL as Post-allo-HSCT Remission Maintenance: NCT03114865*. Studiennummer des Sponsors: J1713 IRB00125679. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114865>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02811679*. Studiennummer des Sponsors: 16-118. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811679>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrialsGOV 2018. *An Study of Patients With Ph- Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US: NCT02783651*. Studiennummer

- des Sponsors: 20150253. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783651>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
12. ClinicalTrialsGOV 2018. *Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: NCT01997411*. Studiennummer des Sponsors: 16418 I8R-MC-IGBB INGluc002 AMG103. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997411>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
13. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT03541083 / 2017-000766-30*. Studiennummer des Sponsors: HO146. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541083>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02143414*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-01047 SWOG-S1318 S1318 U10CA180888. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143414>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
15. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia: NCT02879695*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01300 ETCTN10030 10030 UM1CA186691. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879695>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
16. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab and Pembrolizumab for Adults With Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With High Marrow Lymphoblasts: NCT03160079*. Studiennummer des Sponsors: 161287/UCHMC1504. Matthew Wieduwilt, M.D., Ph.D. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160079>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
17. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab and Ponatinib in Patients With Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT03263572*. Studiennummer des Sponsors: 2016-0792 NCI-2018-01078. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263572>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
18. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT03072771*. Studiennummer des Sponsors: 201704108. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072771>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03109093 / 2015-000733-76*. Studiennummer des Sponsors: *GMALL-MOLACT1-BLINA*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109093>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A6.
20. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab in Adults With Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02000427 / 2006-006520-19*. Studiennummer des Sponsors: *20120216*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000427>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
21. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab in High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03709719*. Studiennummer des Sponsors: *GRAALL-QUEST*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709719>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A6.
22. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02101853*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-00631 COG-AALL1331 AALL1331 s15-00970 U10CA180886 U10CA098543*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101853>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
23. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02807883*. Studiennummer des Sponsors: *2015-0576 NCI-2016-01182*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807883>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
24. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy for Relapsed/Refractory CD19+ ALL: NCT03751709*. Studiennummer des Sponsors: *IIT2017-05-MERIN-BLINHMCT*. Cedars-Sinai Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751709>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
25. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT02013167 / 2013-000536-10*. Studiennummer des Sponsors: *00103311*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013167>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
26. ClinicalTrialsGOV 2018. *Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02003222*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2013-02229 E1910 ECOG-E1910 PE1910\_A08PAMDREVVW01 U10CA180820 U10CA021115 U24CA196172*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:



<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003222>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

27. ClinicalTrialsGOV 2018. *D-ALBA Frontline Sequential Dasatinib and Blinatumomab in Adult Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02744768*.

Studiennummer des Sponsors: LAL2116. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744768>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

28. ClinicalTrialsGOV 2018. *Effect of Blinatumomab on MRD in DLBCL Subjects Post aHSCT: NCT03298412 / 2016-003255-30*. Studiennummer des Sponsors: 20150291.

Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298412>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

29. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT03476239*. Studiennummer des Sponsors: 20130316. Amgen

(Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476239>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

30. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French ATU for Adult BCP-ALL R/R, or With MRD+ (FRENCH-CYTO): NCT03751072*. Studiennummer

des Sponsors: FRENCH-CYTO. Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751072>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A6.

31. ClinicalTrialsGOV 2018. *Expanded Access Protocol - Blinatumomab in Pediatric & Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor ALL: NCT02187354 / 2014-001700-21*. Studiennummer des Sponsors: 20130320. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187354>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

32. ClinicalTrialsGOV 2018. *Hyper-CVAD Regimen in Sequential Combination With Blinatumomab as Frontline Therapy for Adults With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia: NCT02877303*. Studiennummer des Sponsors: 2014-0845 NCI-2017-00596.

M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877303>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

33. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02997761*. Studiennummer des

Sponsors: 945122 UCDC#266 P30CA093373 NCI-2016-01882. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

34. ClinicalTrialsGOV 2018. *Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute*

- Lymphoblastic Leukemia: NCT03739814*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2018-02484 A041703 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739814>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrialsGOV 2018. *Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01371630*. Studiennummer des Sponsors: *2010-0991 NCI-2011-01123 P30CA016672*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371630>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
36. ClinicalTrialsGOV 2018. *Lenalidomide and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02568553*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2015-01640 PHI-79 9924 UMICA186644 UMICA186717*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568553>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
37. ClinicalTrialsGOV 2018. *Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT03518112*. Studiennummer des Sponsors: *2017-0127 NCI-2018-00737*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518112>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
38. ClinicalTrialsGOV 2018. *Observational Study of Blinatumomab: NCT03117621*. Studiennummer des Sponsors: *20150136*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117621>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
39. ClinicalTrialsGOV 2018. *Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (KEYNOTE-348): NCT03340766 / 2016-002191-27*. Studiennummer des Sponsors: *20150290*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340766>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
40. ClinicalTrialsGOV 2018. *Pembro + Blina Combination in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia or Lymphoma: NCT03605589*. Studiennummer des Sponsors: *Pembro-EB-1701*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605589>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
41. ClinicalTrialsGOV 2018. *Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03512405*. Studiennummer des Sponsors: *17135 NCI-2018-00526*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512405>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.

42. ClinicalTrialsGOV 2018. *PETHEMA-BLIN-01/PET069014 (BLIN-01): NCT03523429*. Studiennummer des Sponsors: *PETHEMA-BLIN-01*. PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523429>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
43. ClinicalTrialsGOV 2018. *Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL: NCT02393859 / 2014-002476-92*. Studiennummer des Sponsors: *20120215*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393859>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
44. ClinicalTrialsGOV 2018. *Post-Frontline Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03318770*. Studiennummer des Sponsors: *LAL2217*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318770>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
45. ClinicalTrialsGOV 2018. *Provision of TCR $\gamma$  T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515*. Studiennummer des Sponsors: *REF2HCT NCI-2016-00812*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790515>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
46. ClinicalTrialsGOV 2018. *Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects With Newly Diagnosed High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT03023878 / 2016-002190-35*. Studiennummer des Sponsors: *20150288*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023878>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
47. ClinicalTrialsGOV 2018. *Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Response and Survival in Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03367299*. Studiennummer des Sponsors: *LAL2317*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367299>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
48. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Blinatumomab in Japanese Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02412306*. Studiennummer des Sponsors: *20130265*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412306>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
49. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Blinatumomab in Patients With B-cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease: NCT02458014*. Studiennummer des Sponsors: *2014-0844 NCI-2015-01547*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458014>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.

50. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Blinatumomab in Richter Transformation: NCT03121534*. Studiennummer des Sponsors: 2016-0765. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121534>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
51. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study to Evaluate Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B-Cell NHL: NCT02910063 / 2016-002044-16*. Studiennummer des Sponsors: 20150292. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910063>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
52. ClinicalTrialsGOV 2018. *Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03628053*. Studiennummer des Sponsors: CCTL019I2301. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
53. ClinicalTrialsGOV 2018. *Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma: NCT03117751*. Studiennummer des Sponsors: TOT17 NCI-2017-00582. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117751>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
54. ClinicalTrialsGOV 2018. *Treatment of Older Patients With B-precursor ALL With Sequential Dose Reduced Chemotherapy and Blinatumomab: NCT03480438*. Studiennummer des Sponsors: EWALL-BOLD. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480438>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
55. ClinicalTrialsGOV 2018. *Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017: NCT03643276*. Studiennummer des Sponsors: AIEOP-BFM ALL 2017. Martin Schrappe (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643276>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
56. EU-Clinical Trials Register 0. *A multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE(r) antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lympho-blastic leukemia: 2015-000733-76*. Studiennummer des Sponsors: GMALL-MOLACT1-BLINA. Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Med. Klinik II (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000733-76](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000733-76), abgerufen am: 14.12.2018.  
Ausschlussgrund: A6.
57. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3): 2015-005009-35*. Studiennummer des Sponsors: KTE-C19-103. Kite Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-)

005009-35, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A2.

58. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4): 2015-005010-30.*

Studiennummer des Sponsors: ZUMA-4. Kite Pharma EU B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005010-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A2.

59. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study): 2017-003778-15.* Studiennummer des Sponsors: 20130265. Amgen Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003778-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003778-15), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

60. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic:*

*2013-000706-36.* Studiennummer des Sponsors: 20120216. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000706-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

61. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): 2013-000536-10.* Studiennummer des Sponsors: 00103311. Amgen Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000536-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

62. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I/II study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent and in combination with chemotherapy for pediatric CD22-positive relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: 2016-000227-71.* Studiennummer des

Sponsors: ITCC-059. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000227-71](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A2.

63. EU-Clinical Trials Register 0. *A pilot study to test the feasibility, safety and efficacy of the addition of the BiTE antibody Blinatumomab to the Interfant-06 backbone in infants with MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia: 2016-004674-17.* Studiennummer des

Sponsors: NL59901.078.17. Princess Máxima Center for Pediatric Oncology (Hrsg.).

Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004674-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004674-17), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

64. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab as*

*Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): 2014-002476-92.* Studiennummer des Sponsors: 20120215. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002476-92](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002476-92), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A6.

65. EU-Clinical Trials Register 0. *A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): 2010-024264-18.* Studiennummer des Sponsors: MT103-205. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-024264-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024264-18), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

66. EU-Clinical Trials Register 0. *Administration of blinatumomab to one pediatric patient: 2016-002372-27.* Studiennummer des Sponsors: BLIN-HU-01. BAZ Megyei és Egyetemi Oktató Kórház (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002372-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002372-27), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A6.

67. EU-Clinical Trials Register 0. *An open label, multicenter, phase II study to evaluate efficacy and safety of the BiTE antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): 2011-002257-61.* Studiennummer des Sponsors: MT103-211. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002257-61](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002257-61), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A6.

68. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE Antibody Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): 2009-015989-62.* Studiennummer des Sponsors: MT103-206. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015989-62](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015989-62), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A2.

69. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multi-center, Expanded Access Protocol of Blinatumomab for the Treatment of Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: 2014-001700-21.* Studiennummer des Sponsors: 20130320. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001700-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001700-21), abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A6.

70. EU-Clinical Trials Register 0. *Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial: 2017-000766-30.* Studiennummer des Sponsors: HO146. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2017-000766-30, abgerufen am: 14.12.2018.  
Ausschlussgrund: A6.

71. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2 Study Evaluating the Safety, Tolerability and Efficacy of Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined with Blinatumomab in Patients with Treatment-Resistant Mixed Chimerism or Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: 2017-002314-31*. Studiennummer des Sponsors: *DLI-TARGET*. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002314-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002314-31), abgerufen am: 14.12.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
72. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II trial for the treatment of older patients with newly diagnosed CD19 positive, Ph/BCR-ABL negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia with sequential dose reduced chemotherapy and Blinatumomab (EWALL-BOLD): 2017-002853-13*. Studiennummer des Sponsors: *EWALL-BOLD*. Goethe Universität Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002853-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002853-13), abgerufen am: 14.12.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
73. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019: 2016-001991-31*. Studiennummer des Sponsors: *CCTL019B2001X*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001991-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31), abgerufen am: 14.12.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
74. PharmnetBund 0. *A Phase 2 Open-label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab After Frontline R-Chemotherapy in Adult Subjects With Newly Diagnosed High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): 2016-002190-35*. Studiennummer des Sponsors: *20150288*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
75. PharmnetBund 0. *A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study): 2013-000706-36*. Studiennummer des Sponsors: *20120216*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
76. PharmnetBund 0. *A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study): 2013-000536-10*. Studiennummer des Sponsors: *00103311*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [WWW.PHARMNET-BUND.DE](http://WWW.PHARMNET-BUND.DE), abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
77. PharmnetBund 0. *A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Adaptive Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL):*

2014-002476-92. Studiennummer des Sponsors: 20120215. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

78. PharmnetBund 0. *A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): 2010-024264-18.* Studiennummer des Sponsors: MT103-205. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

79. PharmnetBund 0. *An open label, multicenter, phase II study to evaluate efficacy and safety of the BiTE antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): 2011-002257-61.* Studiennummer des Sponsors: MT103-211. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

80. PharmnetBund 0. *Eine multizentrische, einarmige Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des BiTE(r) Antikörpers Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) einer B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie ("Blast" Nachfolge Studie): 2015-000733-76.* Studiennummer des Sponsors: GMALL-MOLACT1-BLINA. Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Med. Klinik II (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A6.

81. PharmnetBund 0. *Offene, multizentrische, exploratorische Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL): 2009-015989-62.* Studiennummer des Sponsors: MT103-206. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

82. PharmnetBund 0. *Offene, multizentrische, exploratorische Phase 2 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) Blinatumomab bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem, diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL): 2011-005781-38.* Studiennummer des Sponsors: MT103-208. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

83. PharmnetBund 0. *Phase 2 Studie zur Evaluation der Sicherheit, Tolerabilität und Effektivität der allogenen Spender-Lymphozyten-Infusion in Kombination mit Blinatumomab in Patienten mit therapierefraktärem gemischtem Chimärismus oder minimaler Resterkrankung der B-Vorläufer Akuten Lymphatischen Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation: 2017-002314-31.* Studiennummer des Sponsors: DLI-TARGET. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter:



WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

84. PharmnetBund 0. *Phase II Studie für die Behandlung von älteren Patienten mit neu diagnostizierter CD19 positiver, Ph/BCR-ABL negativer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie mit sequenzieller dosisreduzierter Chemotherapie und Blinatumomab (EWALL-BOLD): 2017-002853-13*. Studiennummer des Sponsors: EWALL-BOLD. Goethe Universität Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

85. PharmnetBund 0. *Unverblindete, multizentrische Studie zum erweiterten Zugang zu Blinatumomab zur Behandlung pädiatrischer und jugendlicher Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer akuter lymphatischer B-Vorläufer-Leukämie (B-Vorläufer-ALL) (Rialto-Studie): 2014-001700-21*. Studiennummer des Sponsors: 20130320. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

86. WHO ICTRP 2015. *Study to investigate the efficacy and safety of the antibody blinatumomab in patients with lymph gland cancer which is rapidly progressing and either is reoccurring or did not respond to any other therapy: 2011-005781-38*. Studiennummer des Sponsors: MT103-208. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005781-38-DE>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

87. WHO ICTRP 2016. *A clinical trial to treat adult patients with a medicine who suffer from acute relapse of their blood cancer after chemotherapy: NCT01209286 / 2009-015989-62*. Studiennummer des Sponsors: MT103-206. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015989-62-DE>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

88. WHO ICTRP 2016. *A Combined Pharmacokinetic, Dose-Finding, Safety and Efficacy Study in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): 2010-024264-18*. Studiennummer des Sponsors: MT103-205. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024264-18-DE>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

89. WHO ICTRP 2016. *Administration of blinatumomab to one pediatric patient: 2016-002372-27*. Studiennummer des Sponsors: BLIN-HU-01. BAZ Megyei és Egyetemi Oktató Kórház (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002372-27-HU>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

90. WHO ICTRP 2016. *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: NCT02000427 / 2013-000706-36*. Studiennummer

des Sponsors: 20120216. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000706-36-GB>,  
abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

91. WHO ICTRP 2017. *A clinical study to investigate the effect of blinatumomab in patients with remaining cells of lymph gland cancer after stem cell transplantation: 2016-003255-30*. Studiennummer des Sponsors: 20150291. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003255-30-GR>,  
abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

92. WHO ICTRP 2017. *Clinical phase 2 study to investigate the safety and efficacy of Blinatumomab in adult subjects with newly diagnosed high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after treatment with standard of care R-Chemotherapy: 2016-002190-35*. Studiennummer des Sponsors: 20150288. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002190-35-ES>,  
abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

93. WHO ICTRP 2017. *Clinical phase 2/3 study to investigate the safety and efficacy of Blinatumomab in subjects with Non Hodgkin Lymphoma that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: NCT02910063 / 2016-002044-16*. Studiennummer des Sponsors: 20150292. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002044-16-GB>,  
abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

94. WHO ICTRP 2017. *Clinical phase II study to evaluate the efficacy and safety of the bispecific antibody blinatumomab (MT103) in adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2011-002257-61*. Studiennummer des Sponsors: MT103-211. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002257-61-DE>,  
abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

95. WHO ICTRP 2017. *Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma: NCT03173430*. Studiennummer des Sponsors: UPCC56416. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173430>, abgerufen am:  
29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

96. WHO ICTRP 2017. *Safety Study of the Bispecific T-cell Engager Blinatumomab (MT103) in Patients With Relapsed NHL: NCT00274742*. Studiennummer des Sponsors: MT103-104. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00274742>, abgerufen am:  
29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

97. WHO ICTRP 2018. *A Phase 1b Open-Label Study Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02961881*. Studiennummer des Sponsors: 20140286. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961881>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
98. WHO ICTRP 2018. *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): NCT02013167*. Studiennummer des Sponsors: DRKS00005727 00103311. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005727>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
99. WHO ICTRP 2018. *A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02811679*. Studiennummer des Sponsors: 16-118. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811679>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
100. WHO ICTRP 2018. *A study to about blinatumomab for patients with minimal residual disease (MRD) of acute lymphoblastic leukemia: 2015-000733-76*. Studiennummer des Sponsors: GMALL-MOLACT1-BLINA. Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Med. Klinik II (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000733-76-DE>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A6.
101. WHO ICTRP 2018. *ALL09 - SUBstitute BLinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Eradication in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia – The SUBLIME Study*. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12618001734257 ALL09. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001734257>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
102. WHO ICTRP 2018. *Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined with Blinatumomab: 2017-002314-31*. Studiennummer des Sponsors: DLI-TARGET. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002314-31-DE>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
103. WHO ICTRP 2018. *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): NCT01209286. Studiennummer des Sponsors: DRKS00003796 MT103-206. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003796>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

104. WHO ICTRP 2018. *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): NCT01466179 / 2011-002257-61*. Studiennummer des Sponsors: DRKS00003848 MT103-211. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003848>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

105. WHO ICTRP 2018. *BLAM- A phase IIb study of Blinatumomab + Cytarabine (AraC) and Methotrexate in adult B-precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia*. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12617000084381 ALLGALL8. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000084381>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

106. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults: 2017-000766-30*. Studiennummer des Sponsors: HO146. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000766-30-NL>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

107. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT03541083 / 2017-000766-30*. Studiennummer des Sponsors: HO146. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03541083>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

108. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02143414*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-01047 SWOG-S1318 S1318 U10CA180888. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143414>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

109. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia: NCT02879695*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01300 ETCTN10030 10030 UM1CA186691. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879695>, abgerufen am:

29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

110. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab and Pembrolizumab for Adults With Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With High Marrow Lymphoblasts: NCT03160079*. Studiennummer des Sponsors: 161287/UCHMC1504. Matthew Wieduwilt, M.D., Ph.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03160079>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
111. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab and Ponatinib in Patients With Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT03263572*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01078 2016-0792. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03263572>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A2.
112. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT03072771*. Studiennummer des Sponsors: 201704108. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03072771>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
113. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03109093 / 2015-000733-76*. Studiennummer des Sponsors: GMALL-MOLACT1-BLINA. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03109093>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A6.
114. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab in High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03709719*. Studiennummer des Sponsors: GRAALL-QUEST. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709719>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A6.
115. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab in infant ALL: 2016-004674-17*. Studiennummer des Sponsors: NTR6359. Princess Maxima Center for Pediatric Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6359>, abgerufen am: 29.11.2018.  
Ausschlussgrund: A1.
116. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02101853*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-00631 COG-AALL1331 AALL1331 s15-00970 U10CA180886 U10CA098543. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101853>, abgerufen am:

29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

117. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02807883*.

Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01182 2015-0576. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807883>, abgerufen am:

29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

118. WHO ICTRP 2018. *Blood cancer in younger adults (18-59 years): NCT02619630 / 2014-002146-44*. Studiennummer des Sponsors: P120139. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002146-44-BE>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

119. WHO ICTRP 2018. *Clinical Phase 3 Study to evaluate the comparative efficacy of the bispecific antibody blinatumomab versus standard of care chemotherapy, in adult subjects with Acute Lymphoblastic Leukemia that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2013-000536-10*. Studiennummer des Sponsors: 00103311. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000536-10-IT>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

120. WHO ICTRP 2018. *Clinical Study with the bispecific antibody Blinatumomab in pediatric and adolescent subjects with B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) who did not respond to previous therapy or who relapsed after initial successful previous therapy: NCT02187354 / 2014-001700-21*. Studiennummer des Sponsors: 20130320. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001700-21-GB>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

121. WHO ICTRP 2018. *Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02003222*. Studiennummer des Sponsors: E1910 ECOG-E1910 PE1910\_A08PAMDREW01 U10CA180820 U10CA021115 U24CA196172 NCI-2013-02229. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003222>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

122. WHO ICTRP 2018. *D-ALBA Frontline Sequential Dasatinib and Blinatumomab in Adult Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02744768*.

Studiennummer des Sponsors: LAL2116. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744768>, abgerufen am:

29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

123. WHO ICTRP 2018. *Effect of Blinatumomab in adult patients up to 55 years with acute lymphoblastic leukemia: 2016-004877-42*. Studiennummer des Sponsors: *PETHEMA-BLIN-01*. FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004877-42-ES>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

124. WHO ICTRP 2018. *Effect of Blinatumomab on MRD in DLBCL Subjects Post aHSCT: NCT03298412 / 2016-003255-30*. Studiennummer des Sponsors: *20150291*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03298412>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

125. WHO ICTRP 2018. *Hyper-CVAD Regimen in Sequential Combination With Blinatumomab as Frontline Therapy for Adults With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia: NCT02877303*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2017-00596 2014-0845*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877303>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

126. WHO ICTRP 2018. *Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02997761*. Studiennummer des Sponsors: *UCDCC#266 P30CA093373 NCI-2016-01882 945122*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997761>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

127. WHO ICTRP 2018. *Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03739814*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2018-02484 A041703 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739814>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

128. WHO ICTRP 2018. *Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01371630*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2011-01123 2010-0991 P30CA016672*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371630>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

129. WHO ICTRP 2018. *International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: 2016-001935-12*. Studiennummer des Sponsors: *AIEOP-BFM\_ALL\_2017*. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus

Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001935-12-DE>,  
abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

130. WHO ICTRP 2018. *International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: 2016-001935-12*. Studiennummer des Sponsors: *AIEOP-BFM\_ALL\_2017*. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001935-12-AT>,  
abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

131. WHO ICTRP 2018. *Lenalidomide and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02568553*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2015-01640 PHI-79 9924 UMICA186644 UMICA186717*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568553>, abgerufen am:  
29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

132. WHO ICTRP 2018. *Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT03518112*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2018-00737 2017-0127*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03518112>, abgerufen am:  
29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

133. WHO ICTRP 2018. *Observational Study of Blinatumomab: NCT03117621*.

Studiennummer des Sponsors: *20150136*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117621>, abgerufen am:  
29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

134. WHO ICTRP 2018. *Pembro + Blina Combination in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia or Lymphoma: NCT03605589*.

Studiennummer des Sponsors: *Pembro-EB-1701*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03605589>, abgerufen am:  
29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

135. WHO ICTRP 2018. *Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03512405*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2018-00526 17135*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512405>, abgerufen am:  
29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

136. WHO ICTRP 2018. *PETHEMA-BLIN-01/PET069014 (BLIN-01): NCT03523429*.

Studiennummer des Sponsors: *PETHEMA-BLIN-01*. PETHEMA Foundation (Hrsg.).



Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523429>,  
abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

137. WHO ICTRP 2018. *Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL: NCT02393859 / 2014-002476-92*. Studiennummer des Sponsors: 20120215. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393859>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

138. WHO ICTRP 2018. *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: NCT02393859 / 2014-002476-92*. Studiennummer des Sponsors: DRKS00010599 20120215. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010599>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

139. WHO ICTRP 2018. *Provision of TCR $\alpha$ d T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-00812 REF2HCT. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02790515>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

140. WHO ICTRP 2018. *Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Response and Survival in Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03367299*. Studiennummer des Sponsors: LAL2317. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367299>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

141. WHO ICTRP 2018. *Study for older patients with CD19 positive, Ph/BCR-ABL negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia treated with sequential dose reduced chemotherapy and Blinatumomab: 2017-002853-13*. Studiennummer des Sponsors: EWALL-BOLD. Goethe Universität Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002853-13-DE>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

142. WHO ICTRP 2018. *Study of Blinatumomab in Patients With B-cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease: NCT02458014*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-01547 2014-0844. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02458014>, abgerufen am:

29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

143. WHO ICTRP 2018. *Study of Blinatumomab in Richter Transformation: NCT03121534*. Studiennummer des Sponsors: 2016-0765. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03121534>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

144. WHO ICTRP 2018. *Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03628053*. Studiennummer des Sponsors: CCTL019I2301. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628053>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

145. WHO ICTRP 2018. *Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma: NCT03117751*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2017-00582 TOT17. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117751>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

146. WHO ICTRP 2018. *Treatment of Older Patients With B-precursor ALL With Sequential Dose Reduced Chemotherapy and Blinatumomab: NCT03480438*. Studiennummer des Sponsors: EWALL-BOLD. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03480438>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

147. WHO ICTRP 2018. *Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017: NCT03643276*. Studiennummer des Sponsors: AIEOP-BFMALL2017. Martin Schrappe (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03643276>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

**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 4-62 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 4-62 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT103-203 (BLAST)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>A Confirmatory Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia</p> <p>MT103-203 (BLAST) ist eine fortlaufende, confirmatorische, einarmige, multizentrische, offene Phase II Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei Erwachsenen mit MRD-positiver (MRD<sup>+</sup>) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).</p> <p>Der Studiensponsor ist Amgen Research (Munich) GmbH.</p>
2	Einleitung Hintergrund	<p>Patienten mit MRD-persistenter B-Vorläufer-ALL während der Induktion und Konsolidierung der Erstlinientherapie oder Patienten, die nach der Behandlung MRD<sup>+</sup> werden, haben ein schlechtes leukämie-freies Überleben (6 % bis 33 %). Die Mehrheit der Studiengruppen in Europa empfiehlt die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) für geeignete Patienten mit MRD<sup>+</sup> ALL nach der Konsolidierung der Erstlinientherapie, da diese eine intensive und potenziell kurative Behandlungsoption darstellt.</p> <p>Jedoch zeigen entsprechende Studien, dass ein MRD-positiver Krankheitsstatus vor Transplantation einen negativen Einfluss auf das Outcome der alloHSZT hat. Des Weiteren sind nicht alle Patienten mit MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer-ALL geeignet für eine alloHSZT - beispielsweise (bspw.) aufgrund von Alter, medizinischer Komorbiditäten oder Verfügbarkeit eines passenden Knochenmarkspenders. Folglich haben viele Patienten beschränkte Behandlungsoptionen zur Vermeidung des hämatologischen Rezidivs, da die Fortführung der Standard Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nicht effektiv ist. Letztlich erleidet ein Großteil der Patienten ein hämatologisches Rezidiv mit einer außerordentlich schlechten Prognose.</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 exprimiert wird, die der B-Linie entstammen, und an CD3, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Das Antikörperkonstrukt verbindet die malignen B-Zellen mit den T-Zellen, die auf diese Weise aktiviert werden. In der Folge kommt es zu einer zytotoxischen Antwort mit Zerstörung der CD19-positiven B-Zellen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit MRD <sup>+</sup> B-Vorläufer ALL.
	<b>Methoden</b>	
3	Teilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Sampling Methode, Rekrutierungsaufbau)	<p>Die Studie wurde in 46 Zentren in Österreich, Belgien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Rumänien, Russland, Spanien und Großbritannien durchgeführt.</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit B-Vorläufer ALL in kompletter hämatologischer Remission (CR) definiert als &lt; 5 % Blasten im Knochenmark nach mindestens drei intensiven Poly-Chemotherapie Blöcken (z. B. German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) Induktion I-II / Konsolidierung I, Induktion / Intensivierung / Konsolidierung oder drei Blöcke hyperfraktionierte Chemotherapie (Hyper CVAD) mit Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin (Handelsname: Adriamycin<sup>®</sup>) und Dexamethason).</li> <li>• MRD-Level <math>\geq 10^{-3}</math> (molekulares Versagen oder molekulares Rezidiv) in einem Test mit einer Sensitivität und einer Bestimmungsgrenze (lower limit of quantification, LLOQ) von <math>10^{-4}</math>, dokumentiert nach einer Zeitspanne von mindestens zwei Wochen nach der letzten systemischen Chemotherapie.</li> <li>• Vorliegen von mindestens einem molekularen Marker basierend auf einer individuellen Umstellung der Immunglobulin oder T-Zell-Rezeptor (TCR)-Gene oder Vorliegen eines durchflusszytometrischen Marker Profils evaluiert durch ein nationales oder lokales Referenzlabor, welches vom Sponsor genehmigt worden ist.</li> <li>• Knochenmarkprobe von der primären Diagnose (hinreichende Menge an Desoxyribonukleinsäure (DNA) (30 µg) oder eine entsprechende Menge Zellmaterial) für eine klon-spezifische MRD-Bewertung muss bei dem zentralen MRD-Labor eingegangen sein und das Labor muss bestätigen, dass die Probe verfügbar ist.</li> <li>• Adäquate Knochenmarkfunktion entsprechend der folgenden hämatologischen Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1.000 / \mu\text{l}</math>.</li> <li>○ Thrombozyten <math>\geq 50.000 / \mu\text{l}</math> (Transfusion zulässig).</li> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 9 \text{ g} / \text{dl}</math> (Transfusion zulässig).</li> </ul> </li> <li>• Adäquate Nieren- und Leberfunktion entsprechend der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspartat-Aminotransferase (AST) bzw. Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) und Alkalische Phosphatase (AP) &lt; dem 2-Fachen der oberen Grenze des Normalwertes (ULN).</li> <li>○ Gesamtbilirubin &lt; dem 1,5-fachen des ULN.</li> <li>○ Kreatinin-Clearance (KrCl) <math>\geq 50 \text{ mL} / \text{min}</math>.</li> </ul> </li> <li>• Negativer Human Immunodeficiency Virus (HIV) Test, negativer Hepatitis B (Hbs-Antigen) und Hepatitis C-Virus (Anti-HCV) Test.</li> </ul>

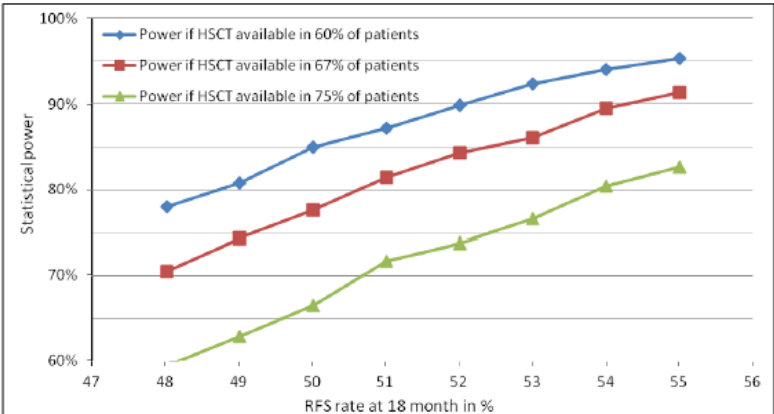
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter.</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 oder 1.</li> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre.</li> <li>• Patient 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>• Vorhandensein der zirkulierenden Blasten oder des derzeitigen extramedullären Involvement bei ALL.</li> <li>• Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des ZNS, wie Krampfanfälle, Parese, Aphasie, zerebrovaskuläre Ischämie / Blutung, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankungen, organisches Psychosyndrom oder Psychose, Koordinations- oder Bewegungsstörungen.</li> <li>• Bestehende Infiltration von Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) bei ALL.</li> <li>• Anamnestisch bekannte oder bestehende Autoimmunerkrankung.</li> <li>• Vorherige alloHSZT.</li> <li>• Eignung für eine Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) (d. h. Philadelphia Chromosom-positive (Ph<sup>+</sup>) Patienten ohne dokumentiertes Versagen der Behandlung oder Intoleranz / Kontraindikation von mindestens zwei TKIs).</li> <li>• Systemische Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab (mit Ausnahme von intrathekaler Prophylaxe).</li> <li>• Strahlentherapie innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab.</li> <li>• Autologe HSZT innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab.</li> <li>• Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Rituximab, Alemtuzumab) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab.</li> <li>• Andere experimentelle Behandlungen innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn.</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Blinatumomab.</li> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobulin oder einen der Inhaltstoffe des Prüfpräparats.</li> <li>• Anamnestisch bekannte maligne Erkrankung außer ALL innerhalb von fünf Jahren vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab mit Ausnahme eines Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder „in situ“-Karzinoms der Zervix.</li> <li>• Bestehende Infektion, jede andere Begleiterkrankung oder Krankheit, die die Durchführung der Studie nach Ermessen des Prüfarztes behindern könnte.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stillende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine effektive Verhütungsmethode während der Teilnahme an der Studie und mindestens drei Monate danach anzuwenden sowie männliche Patienten, die nicht bereit sind, eine effektive Verhütungsmethode während der Teilnahme an der Studie und mindestens drei Monate danach sicherzustellen.</li> </ul> <p><b>Rekrutierungsaufbau</b></p> <p>Die geschätzte Dauer der Rekrutierung beträgt 24 Monate. In diesem Zeitraum konnten bis zu 130 auswertbare Patienten eingeschrieben werden. Unter Annahme einer Drop-out-Rate von 10 % konnten demnach bis zu 144 Patienten rekrutiert werden. Dabei lieferte das Data Safety Monitoring Board (DSBM) Empfehlungen für die Rekrutierung der Patienten.</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbeginn: 30. November 2010 (erster Patient eingeschlossen).</li> <li>• Abschluss für die primäre Datenauswertung: 21. Februar 2014 (Datenschnitt für den primären Wirksamkeitsendpunkt).</li> <li>• Abschluss für die sekundäre Datenauswertung: 05. August 2015 (Datenschnitt für den sekundären Endpunkt hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS) 18 Monate nach Beginn der Behandlung mit Blinatumomab bei Patienten mit Ph<sup>+</sup> ALL, zensiert nach alloHSZT oder Post-Blinatumomab Poly-Chemotherapie )</li> <li>• Geplantes Studienende: Januar 2019</li> </ul> <p>Die Nachbeobachtungsphase der Studie dauerte noch an zum Zeitpunkt der Erstellung des klinischen Studienberichts.</p> <p>Alle Patienten erhielten Blinatumomab (einarmlige, offene Studie).</p>
4	Intervention	<p>Patienten erhielten Blinatumomab in Form einer kontinuierlichen i.v. Infusion mit konstanter täglicher Flussrate über vier Wochen, gefolgt von zwei behandlungsfreien Wochen, die um bis zu sieben Tage verlängert werden konnte.</p> <p>Patienten erhielten 1 bis 4 Behandlungszyklen mit Blinatumomab mit einer Dosierung von 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag. Patienten mit einem MRD-Rezidiv nach Abschluss der vier Behandlungszyklen konnten zwei weitere Zyklen mit Blinatumomab erhalten, falls folgende Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient hat keine alloHSZT erhalten.</li> <li>• Patient erreichte eine komplette MRD-Remission nach der Behandlung mit Blinatumomab.</li> <li>• Auftritt des MRD-Rezidivs innerhalb von vier Wochen nach der letzten Blinatumomab Infusion und 18 Monate nach Beginn der ersten Blinatumomab Infusion.</li> <li>• Patient erfüllt die Eignungskriterien des Studienprotokolls im Hinblick auf Organfunktion und Gesundheitszustand.</li> </ul> <p>An den ersten drei Tagen des ersten Behandlungszyklus und an den ersten beiden Tagen des zweiten Behandlungszyklus wurde Blinatumomab stationär verabreicht. Nachfolgend konnte die Behandlung mit Blinatumomab ambulant fortgesetzt werden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die nach mindestens einem Zyklus für eine alloHSZT in Frage kamen, konnten mit einer alloHSZT transplantiert werden ohne weitere Zyklen Blinatumomab zu erhalten. Beim Auftreten eines hämatologischen Rezidivs während eines Behandlungszyklus wurde die Behandlung mit Blinatumomab beendet.</p> <p>Im Fall von andauernden, unkontrollierbaren unerwünschten Ereignissen (UE) des Grad 3 oder 4 der common terminology criteria for adverse events (CTCAE) wird die Verabreichung von Blinatumomab gestoppt. Die Behandlung kann dann weitergeführt werden, wenn die unerwünschten Ereignisse auf CTCAE Grad <math>\leq 2</math> zurückgehen. Eine Unterbrechung der Infusion von über zwei Wochen aufgrund eines behandlungsbedingten UE führt zum dauerhaften Behandlungsabbruch.</p>
5	Ziele	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab hinsichtlich des Erreichens einer kompletten MRD-Remission.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Effekts von Blinatumomab auf das hämatologische Rezidiv bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph-) ALL.</li> <li>• Bewertung des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten mit ALL, die mit Blinatumomab behandelt worden sind.</li> <li>• Bewertung des Effekts von Blinatumomab auf die 100-Tages-Mortalität nach der alloHSZT.</li> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab.</li> <li>• Bewertung des Effekts von Blinatumomab auf die Dauer der MRD-Negativität.</li> <li>• Bewertung des Effekts von Blinatumomab auf die Kinetik der MRD.</li> <li>• Bewertung der Lebensqualität der Patienten während und nach der Therapie.</li> <li>• Evaluierung der Ressourcennutzung.</li> </ul> <p><b>Exploratorisches Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ermittlung potentieller biologischer Prädiktoren auf das Ansprechen von Blinatumomab.</li> </ul>
6	Zielkriterien	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten, die eine komplette MRD-Remission definiert als Abwesenheit der MRD innerhalb von einem Behandlungszyklus erreicht haben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <p><u>Wichtiger sekundärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS) 18 Monate nach dem Beginn der Behandlung mit Blinatumomab bei Patienten mit Ph-ALL, zensiert nach alloHSZT oder Post-Blinatumomab Chemotherapie</li> </ul> <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT</li> <li>• Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv</li> <li>• Dauer der kompletten MRD-Remission</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effekt auf das MRD-Level</li> <li>• Gesamtinzidenz und Schweregrad der UE</li> <li>• Lebensqualität während und nach der Behandlung mit Blinatumomab</li> <li>• Ressourcennutzung</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	<p><b>Für den primären Endpunkt:</b></p> <p>Die Fallzahlbestimmung für den primären Endpunkt „Anteil an Patienten, die eine komplette MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus erreicht haben“ basierte auf dem Standard 1-stufigen Design nach Fleming unter Verwendung der exakten Binomialverteilung. Die dafür angenommenen Parameter waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein einseitiger Fehler 1. Art von 2,5 %,</li> <li>• eine Power von 90 %,</li> <li>• <math>p_0=44</math> %, entspricht Rate der kompletten MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus mit Blinatumomab unter der Nullhypothese,</li> <li>• <math>p_1=61</math> %, entspricht Rate der kompletten MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus mit Blinatumomab unter der alternativen Hypothese.</li> </ul> <p>Insgesamt betrug die Fallzahl 100 Patienten. Dabei wurde angenommen, die Nullhypothese <math>H_0: \pi \leq 44</math> % (vs. <math>H_1: \pi &gt; 61</math> %) abzulehnen, falls die Rate der kompletten MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus mit Blinatumomab 55 % (55/100) beträgt, bzw. 55 Ereignisse beobachtet werden.</p> <p>Auf Anraten der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurden ferner folgende Adjustierungen bezüglich der Rate der kompletten MRD-Remission innerhalb von einem Behandlungszyklus zugrunde gelegt, falls mehr als 100 Patienten rekrutiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei N=110 rekrutierten Patienten wurde die Nullhypothese abgelehnt, falls die Rate 55 % (60/110) betrug;</li> <li>• bei N=120 rekrutierten Patienten wurde die Nullhypothese abgelehnt, falls die Rate 53 % (64/120) betrug;</li> <li>• bei N=130 rekrutierten Patienten wurde die Nullhypothese abgelehnt, falls die Rate 53 % (69/130) betrug.</li> </ul> <p><b>Für den wichtigen sekundären Endpunkt:</b></p> <p>Die Fallzahlbestimmung für den wichtigen sekundären Endpunkt „hRFS 18 Monate nach dem Beginn der Behandlung mit Blinatumomab bei Patienten mit Ph<sup>+</sup> ALL, zensiert nach alloHSZT oder Post-Blinatumomab Poly-Chemotherapie“ basierte auf Annahmen aus historischen Daten unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Die Power sowie die benötigten Parameter wurden anhand einer Stichprobenziehung aus einer Exponentialverteilung unter Annahme einer zufälligen Ausfallrate von 10 % und variierender Raten der HSZT (60 %, 67 % und 75 %) mit 10.000 Wiederholungen generiert. Dabei wurden folgende Annahmen zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein einseitiger Fehler 1. Art von 2,5 %,</li> <li>• <math>p_0=28</math> % (abgeleitet aus den historischen Daten), entspricht Anteil an Patienten ohne hämatologisches Rezidiv 18 Monate nach Beginn der Behandlung mit Blinatumomab unter der Nullhypothese,</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p_1=48\%</math> bis <math>55\%</math>, entspricht Anteil an Patienten ohne hämatologisches Rezidiv 18 Monate nach Beginn der Behandlung mit Blinatumomab unter der alternativen Hypothese,</li> <li>• der Einsatz der HSZT folgt einer Exponentialverteilung,</li> <li>• eine mediane Dauer bis zur HSZT von 1,5 Monate, um sicherzustellen, dass keine Transplantation früher als 1,5 Monate nach Beginn der Behandlung mit Blinatumomab auftritt und dass die meisten Transplantationen während der ersten sechs Monate auftreten.</li> </ul> <p>Diese Studie besitzt demnach eine 90 % Power, um zu zeigen, dass die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) (basierend auf der Greenwood Formel) der RFS Rate nach 18 Monaten 28 % (<math>p_0</math>) ausschließt, wenn die wahre unbekannte Rate der Patienten ohne hämatologisches Rezidiv nach 18 Monaten 55 % (<math>p_1</math>) beträgt und die HSZT Verfügbarkeitsrate nicht mehr als 67 % beträgt. Unter diesen Annahmen kann <math>H_0</math> abgelehnt werden, wenn die beobachtete Kaplan-Meier-Rate nach 18 Monaten schätzungsweise 43 % beträgt.</p> <p>Power Simulationen für den sekundären Endpunkt hämatologisches RFS:</p>  <p>The graph plots Statistical power (y-axis, 60% to 100%) against RFS rate at 18 month in % (x-axis, 47 to 56). Three lines represent different HSCT availability rates: 60% (blue diamonds), 67% (red squares), and 75% (green triangles). All lines show an upward trend as the RFS rate increases. The 60% availability line starts at ~78% power for 48% RFS and reaches ~95% at 55% RFS. The 67% line starts at ~70% and reaches ~91%. The 75% line starts at ~60% and reaches ~83%.</p> <table border="1"> <caption>Data for Figure 2: Power simulations for the key secondary endpoint</caption> <thead> <tr> <th>RFS rate at 18 month in %</th> <th>Power if HSCT available in 60% of patients</th> <th>Power if HSCT available in 67% of patients</th> <th>Power if HSCT available in 75% of patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>48</td><td>78</td><td>70</td><td>60</td></tr> <tr><td>49</td><td>81</td><td>74</td><td>63</td></tr> <tr><td>50</td><td>85</td><td>78</td><td>67</td></tr> <tr><td>51</td><td>88</td><td>82</td><td>71</td></tr> <tr><td>52</td><td>90</td><td>85</td><td>74</td></tr> <tr><td>53</td><td>92</td><td>87</td><td>77</td></tr> <tr><td>54</td><td>94</td><td>89</td><td>80</td></tr> <tr><td>55</td><td>95</td><td>91</td><td>83</td></tr> </tbody> </table> <p><b>Figure 2</b> Power simulations for the key secondary endpoint with <math>p_0=28\%</math>, one-sided type I error of 2.5%, 10% drop-out rate (10,000 replications for each combination of <math>p_1</math> and HSCT availability rate)</p>	RFS rate at 18 month in %	Power if HSCT available in 60% of patients	Power if HSCT available in 67% of patients	Power if HSCT available in 75% of patients	48	78	70	60	49	81	74	63	50	85	78	67	51	88	82	71	52	90	85	74	53	92	87	77	54	94	89	80	55	95	91	83
RFS rate at 18 month in %	Power if HSCT available in 60% of patients	Power if HSCT available in 67% of patients	Power if HSCT available in 75% of patients																																			
48	78	70	60																																			
49	81	74	63																																			
50	85	78	67																																			
51	88	82	71																																			
52	90	85	74																																			
53	92	87	77																																			
54	94	89	80																																			
55	95	91	83																																			
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Es fand keine Zuordnung statt (einarmige, offene Studie). Patienten mussten mindestens eine Dosis Blinatumomab erhalten haben, um in das FAS eingeschlossen zu werden.</p> <p>Nach Abschluss des ersten Behandlungszyklus konnten Patienten, die für eine alloHSZT geeignet waren, eine Transplantation erhalten. Bis zu der Transplantation hatten diese Patienten die Möglichkeit, drei weitere Zyklen Blinatumomab zu erhalten.</p> <p>Studienschema:</p>																																				

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;"><b>Figure 8-1. Study Design for Study MT103-203</b></p> <p style="text-align: center;"><small>HSCT = hematopoietic stem cell transplant; IV = intravenous</small></p>
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (einarmlige, offene Studie).
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Kleinste Analyseeinheit: Patient.</p> <p>Jeder Patient wurde einzeln untersucht und bewertet.</p>
11	Statistische Methoden	<p><b>Datensätze:</b></p> <p>Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem Intent-to-treat (ITT)-Prinzip überein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Primary Endpoint Full-Analysis-Set (Prim EP FAS) umfasst alle Patienten mit einem Immunglobulin TCR Polymerase-Kettenreaktion (PCR) MRD-Assay mit einer minimalen Sensitivität von <math>10^{-4}</math>, der zu Baseline von einem Zentrallabor festgestellt worden ist.</li> <li>• Das Primary Endpoint Efficacy Set (Prim EP Efficacy Set) umfasst alle Patienten mit einem Immunglobulin TCR Polymerase Kettenreaktion (PCR) MRD-Assay mit einer minimalen Sensitivität von <math>10^{-4}</math>, der zu Baseline von einem Zentrallabor festgestellt worden ist. Patienten des Prim EP Efficacy Set befanden sich zu Behandlungsbeginn in einer kompletten hämatologischen Remission (<math>&lt; 5\%</math> Blasten im Knochenmark) und hatten beim Screening ein MRD-Level von <math>\geq 10^{-3}</math>. Das Prim EP Efficacy Set umfasst dabei Patienten, für die jeweils eine Probe zu Baseline sowie im ersten Zyklus verfügbar ist. Es sei denn die Proben sind aufgrund einer Unterbrechung der Behandlung nicht verfügbar, die durch ein therapierelevantes unerwünschtes Ereignis oder eine Krankheitsprogression / Rezidiv ausgelöst worden ist.</li> <li>• Das Key Secondary Endpoint Full-Analysis-Set (Key Sec EP FAS) umfasst alle Patienten des FAS exklusive der <math>Ph^+</math> Patienten, die sich zu Behandlungsbeginn in einer hämatologischen Remission befanden.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das HSCT Secondary Endpoint Full-Analysis-Set (HSCT Sec EP FAS) umfasst alle Patienten des FAS exklusive der Ph<sup>+</sup> Patienten, die vor dem hämatologischen oder extramedullären Rezidiv eine alloHSZT erhalten haben.</li> </ul> <p><b>Hypothese:</b> In der vorliegenden Studie wurde die folgende Hypothese getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine hypothetisch zutreffende Rate der kompletten MRD-Remission von 44 % wurde gegen eine alternative Rate der kompletten MRD-Remission von 61 % (H<sub>0</sub>: <math>\pi \leq 44</math> % versus H<sub>1</sub>: <math>\pi \geq 61</math> %) anhand des exakten Binomialtests getestet.</li> <li>• Ein einseitiger Fehler 1. Art von 2,5 % und eine Power von 90 %.</li> </ul> <p><b>Analyse des primären Endpunkts:</b> Anteil an Patienten, die eine komplette MRD-Remission definiert als Abwesenheit der MRD innerhalb von einem Behandlungszyklus erreicht haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: Prim EP FAS, Prim EP Efficacy Set, Prim EP PPS</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anteil und Anzahl der Patienten mit einer kompletten MRD-Remission sowie 95 %-KI innerhalb von einem Behandlungszyklus</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte:</b> <u>Wichtiger sekundärer Endpunkt:</u> Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS) 18 Monate nach Beginn der Behandlung mit Blinatumomab bei Patienten mit Ph- ALL zensiert nach alloHSZT oder Post-Blinatumomab Poly-Chemotherapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: Key Sec EP FAS, Key Sec EP PPS</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten (Monat 3, 6, 12, 18 und 24), mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar) und dem dazugehörigen 95 %-KI, Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS, Sec EP FAS</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt mithilfe der Kaplan-Meier (KM)-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten (Monat 3, 6, 12, 18 und 24), mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar) und dem dazugehörigen 95 %-KI, Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster.</li> </ul> </li> </ul>

		<p>100-Tage-Mortalität nach alloHSZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: HSCT Sec EP FAS, HSCT Sec EP PPS</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt mithilfe der Kaplan-Meier (KM)-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten (Monat 3, 6, 12, 18 und 24), mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), medianem OS und dem dazugehörigen 95 %-KI, Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster.</li> </ul> </li> </ul> <p>Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: Key Sec EP FAS</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv geschätzt mithilfe der Kaplan-Meier-Methode.</li> </ul> </li> </ul> <p>Dauer der kompletten MRD-Remission:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: Prim EP FAS, HSCT Sec EP FAS</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mediane Dauer der kompletten MRD-Remission geschätzt mithilfe der Kaplan-Meier-Methode.</li> </ul> </li> </ul> <p>Effekt auf das MRD-Level:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: Prim EP FAS, Key Sec EP FAS, HSCT Sec EP FAS</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deskriptive Analyse des MRD-Levels zu jedem Zeitpunkt, zu dem eine MRD-Bestimmung vorgesehen ist.</li> </ul> </li> </ul> <p>Gesamtinzidenz und Schweregrad der UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS</li> <li>• Kodierung der UE: Die Kodierung der UE erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Inzidenz der UE wurde deskriptiv zusammengefasst und entsprechend der Kodierung tabellarisch dargestellt.</li> </ul> </li> </ul> <p>Lebensqualität während und nach der Behandlung mit Blinatumomab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS, HSCT Sec EP FAS</li> <li>• Herangezogene Fragebögen: EORTC QLQ-C30, EQ-5D <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem globalen Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö) ableiten.</li> <li>○ Die Antworten zu den Fragen werden mittels Score-Punkten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Scores werden für die Analyse von 0 bis 100 transformiert, wobei ein niedriger Wert der Symptomskalen eine geringere Symptomlast und ein höherer Wert des globalen Gesundheitszustands sowie der Funktionsskalen eine bessere Lebensqualität darstellt.</li> </ul> </li> </ul>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der EQ-5D Fragebogen besteht aus fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, Schmerz / Beschwerden, gewöhnliche Aktivitäten, Angst / Depression), die nach der Likert-Skala skaliert sind: 1 = keine Probleme, 2 = wenige Probleme, 3 = extreme Probleme. Daraus wird der EQ-5D Index Score gebildet.</li> <li>○ Des Weiteren ist eine visuelle, analoge EQ-Visual Analogue Scale (VAS) in die Skala eingeschlossen, um den derzeitigen Gesundheitszustand des Patienten auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) zu bewerten.</li> </ul> <p>• <b>Untersuchte Parameter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung ab Baseline bzw. Ende des Zyklus 1 (Tag 29) in den Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D Fragebogens anhand deskriptiver Daten</li> <li>○ Responderanalyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung / Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der einzelnen Symptom- bzw. Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, stratifiziert nach dem MRD-Status nach Zyklus 1, anhand deskriptiver Daten.</li> <li>○ Dauer ab Baseline bis zu einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der einzelnen Symptom- bzw. Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, stratifiziert nach dem MRD-Status nach Zyklus 1, mithilfe der Kaplan-Meier-Methode und des Cox-Proportional-Hazard-Modells.</li> </ul> <p>Ressourcennutzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS, HSCT Sec EP FAS</li> <li>• <b>Untersuchte Parameter:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dauer der Hospitalisierung anhand deskriptiver Daten.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Zwischenanalyse:</b> Es wurden keine Zwischenanalysen geplant.</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b> Folgende Variablen wurden für die Subgruppenanalyse berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (15 bis 34 Jahre, 35 bis 54 Jahre, 55 bis 64 Jahre und <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Ph-Chromosom-Status (Ph<sup>+</sup>, Ph<sup>-</sup>)</li> <li>• t(4;11) Translokation und/oder MLL-AF4+ ALL (ja, nein, unbekannt)</li> <li>• Remissionsstatus (erste CR, zweite CR, dritte CR)</li> <li>• MRD-Level zu Baseline (<math>&lt; 1 \times 10^{-2}</math>, <math>\geq 1 \times 10^{-2}</math>)</li> <li>• Anzahl der weißen Blutzellen (WBC) zum Zeitpunkt der ersten Diagnose (<math>\leq 30.000 / \text{ml}</math>, <math>&gt; 30.000 / \text{ml}</math>, unbekannt)</li> <li>• Vorherige Behandlungsregime für die ALL (Art der Therapie und, sofern anwendbar, Name des Arzneimittels)</li> <li>• Chemoresistenz nach der ersten Woche der Poly-Chemotherapie (ja, nein, unbekannt)</li> <li>• Notwendigkeit für eine zweite Induktionsphase (Salvage) für die komplette hämatologische Remission (ja, nein, unbekannt)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Anti-Tumor Strahlenbehandlungen (ja, unbekannt)</li> <li>• Haploid oder nahe-triploid ALL</li> <li>• Klinische Prüfmedikation 4 oder 5 (ausschließlich CTM 4, ausschließlich CTM5, CTM 4 und CTM 5)</li> </ul> <p>Die statistischen Auswertungen wurden in SAS<sup>®</sup> (Version 9.2) durchgeführt.</p>
	<b>Resultate</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Gescreente Patienten: 211  Screening-Fehler: 95  Anzahl der Patienten im Analyse-Set:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. FAS: 116</li> <li>2. Prim EP FAS: 113</li> <li>3. Prim EP Efficacy Set: 103</li> <li>4. Key Sec EP FAS: 110</li> <li>5. HSCT Sec EP FAS: 74</li> </ol>
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie wurde zwischen dem 30. November 2010 (erster Patient eingeschlossen) und dem 05. August 2015 (Datenschnitt für den primären Wirksamkeitsendpunkt) durchgeführt.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Es wurden 116 Patienten in das FAS 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	116 Patienten wurden in das FAS eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
18	Zusätzliche Analysen	Zusätzliche Sicherheitsauswertungen wie z. B. körperliche Untersuchungen, ECOG, neurologische Untersuchungen, Schreibtest, Vitalzeichen, Körpertemperaturmessungen, 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG), Untersuchung des Liquors sowie sicherheitsbezogene Laborevaluierungen wurden nach Protokoll durchgeführt.
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3.5
	<b>Diskussion</b>	

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>Charakteristikum</b>	<b>Studieninformation</b>
<b>20</b>	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 ein gutes Ansprechen nach Zyklus 1 anhand der kompletten MRD-Remission bei erwachsenen Patienten mit CD <sup>+</sup> MRD <sup>+</sup> B-Vorläufer ALL.
<b>21</b>	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3). Beinahe die Hälfte der Patienten aus dem FAS stammen aus Deutschland (n = 56 (48,3 %)). Ebenso ist ein Großteil der Studienzentren in Deutschland ansässig.
<b>22</b>	Bewertung der Evidenz	Keine Informationen zur Bewertung der Evidenz gegeben (einarmlige Studie).
CTM : Klinische Prüfmedikation a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Tabelle 4-63: Studiendesign und -methodik für Studie MT103-202

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>An Open-label, Multicenter Phase 2 Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the Bi-specific T-cell Engager (BiTE<sup>®</sup>) MT103 in Patients with Minimal Residual Disease (MRD) of Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).</p> <p>MT103-202 ist eine offene, multizentrische Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei Patienten mit MRD-positiver (MRD<sup>+</sup>) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).</p> <p>Der Studiensponsor ist Amgen Research (Munich) GmbH.</p>
2	Einleitung Hintergrund	<p>Die ALL bezeichnet eine Gruppe hämatopoetischer Neoplasmen lymphatischer Abstammung und ist eine relativ seltene Malignität. Die Inzidenz beträgt 1,1/100.000 pro Jahr. Die Inzidenz ist im Kindesalter am höchsten, nimmt mit zunehmendem Alter zunächst kontinuierlich ab und steigt ab dem 35. Lebensjahr wieder an mit einem zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter von etwa 80 Jahren (2,3/100.000 pro Jahr). B-Linien ALL stellt mit 74 % die häufigste Form dieser Erkrankung dar, zu 70 % sind B-Vorläuferzellen und zu 4 % reife B-Zellen betroffen.</p> <p>Obwohl mehr als 80 % der Patienten im Erwachsenenalter unter Induktionstherapie eine komplette klinische Remission der ALL erreichen, kommt es bei bis zu 50 % zu einem Chemotherapie-resistenten Rezidiv. Trotz einer Verbesserung der Überlebensraten auf 40 % bis 50 % bleibt die refraktäre, rezidivierende Leukämie ein ungelöstes therapeutisches Problem, für das Lösungen mit alternativen Wirkmechanismen dringend benötigt werden.</p> <p>Das Fortbestehen oder Wiederauftreten einer MRD ist Indikator einer Resistenz gegen eine chemotherapeutische Behandlung. Bei 94 % der Patienten, deren Knochenmark nach einer Chemotherapie nicht frei von MRD war, kommt es trotz fortgesetzter chemotherapeutischer Behandlung zu einem hämatologischen Rezidiv. Zusätzlich ist der Rückfall einer MRD bei erwachsenen Patienten mit normalem Risiko während oder nach einer Erhaltungsbehandlung in 90 % der Fälle Vorbote eines hämatologischen Rezidivs. Die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) ist eine Möglichkeit zur Heilung dieser Patienten. Aufgrund hohen Alters oder der Entstehung eines Rezidivs bereits vor Durchführung der Transplantation sind viele Patienten für dieses Verfahren jedoch nicht geeignet. Somit ist das Fortbestehen oder Wiederauftreten einer MRD durch das Versagen konventioneller Behandlungsansätze eine besonders herausfordernde Situation.</p> <p>Blinatumomab (frühere Bezeichnung MT103) ist ein BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt, das spezifisch an CD19 bindet, welches auf der Oberfläche von Zellen exprimiert wird, die der B-Linie entstammen, und an CD3, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Das Antikörperkonstrukt verbindet die malignen B-Zellen mit den T-Zellen, die auf diese Weise aktiviert werden. In der Folge 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, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei Patienten mit MRD<sup>+</sup> B-Vorläufer ALL.</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<b>Methoden</b>	
3	Teilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Sampling Methode, Rekrutierungsaufbau)	<p>Die Studie fand in sechs Studienzentren in Deutschland statt.</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit B-Vorläufer ALL in kompletter hämatologischer Remission mit molekularem Versagen oder molekularem Rezidiv zu irgendeinem Zeitpunkt nach Konsolidierung I im Rahmen der von der deutschen multizentrischen Studiengruppe für die akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia, GMALL) empfohlenen Therapie oder zu irgendeinem Zeitpunkt außerhalb der GMALL-Standards.</li> <li>• Patienten mit molekularen Markern zur Evaluierung einer MRD: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bcr/abl und/oder t(4;11) Translokation auf einem beliebigen Nachweisniveau, gemessen mit der reversen Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)</li> <li style="text-align: center;"><u>oder</u></li> <li>○ Individuelle Umstellung von Immunoglobulin- oder T-Zell-Rezeptor (TCR)-Genen, gemessen in einem Test mit einer Sensitivität von mindestens <math>10^{-4}</math>; mindestens ein individueller Marker mit einer Bestimmungsgrenze <math>\geq 10^{-4}</math>.</li> </ul> </li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status <math>\leq 1</math></li> <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>• Gegenwärtiger extramedullärer Befall</li> <li>• Anamnestisch bekannte oder bestehende relevante Erkrankung des ZNS (außer Migräne/Kopfschmerzen und/oder frühere Infiltration von CSF bei ALL, altersbezogene Befunde wie Arteriosklerose oder durch Strahlen- oder Chemotherapie verursachte Befunde).</li> <li>• Bestehende Infiltration von CSF bei ALL.</li> <li>• Anamnestisch bekannte oder bestehende Autoimmunerkrankung.</li> <li>• Autologe HSZT innerhalb von sechs Wochen vor Studieneintritt.</li> <li>• Vorherige allogene HSZT.</li> <li>• Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (außer intrathekale Prophylaxe und / oder gering dosierte Erhaltungstherapie, wie etwa Vincaalkaloide, Mercaptopurin, Methotrexat, Steroide).</li> <li>• Strahlentherapie innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation.</li> <li>• Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Rituximab, Alemtuzumab) innerhalb von sechs Wochen vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation.</li> <li>• Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Hypersensibilität gegenüber Immunglobulinen oder einem anderen Bestandteil der Studienmedikation.</li> <li>• Vorhandensein von humanen anti-murinen Antikörpern (HAMA).</li> <li>• Abnorme Knochenmarkfunktion entsprechend der folgenden hämatologischen Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leukozyten &lt;3.000 / <math>\mu</math>L.</li> <li>○ Thrombozyten &lt;50.000 / <math>\mu</math>L.</li> </ul> </li> <li>• Abnorme Nieren- oder Leberfunktion entsprechend der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AST bzw. ALT bzw. AP <math>\geq</math>dem 2-Fachen des ULN.</li> <li>○ <math>\gamma</math>-Glutamyl-Transferase (<math>\gamma</math>GT) &gt;dem 5-Fachen des ULN.</li> <li>○ Gesamtbilirubin <math>\geq</math>dem 1,5-Fachen des ULN.</li> <li>○ KrCl &lt;50 mL / min (nach Cockcroft-Gould).</li> </ul> </li> <li>• Indikation für eine erhöhte Gerinnungsneigung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ D-Dimere <math>\geq</math>dem 2,5-Fachen des ULN.</li> <li>○ Antithrombinaktivität &lt;70 %.</li> </ul> </li> <li>• Bestehende Malignität außer ALL.</li> <li>• Bestehende schwere Infektion, jede andere Begleiterkrankung oder Krankheit, die die Durchführung der Studie nach Ermessen des Prüfarztes behindern könnte.</li> <li>• Bekannte Infektion mit dem HIV oder chronische Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (Hepatitis-B Oberflächen-Antigen positiv) oder dem Hepatitis C-Virus (anti-Hepatitis C-Virus positiv).</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter sowie männliche Patienten, die nicht bereit sind, während der Teilnahme an der Studie und bis mindestens drei Monate danach , eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden</li> </ul> <p><b>Rekrutierungsaufbau</b></p> <p>Die geschätzte Rekrutierungsdauer betrug 24 Monate. In diesem Zeitraum war die Aufnahme von 14 Patienten anhand eines Simon-2-Stufen Minimax-Designs geplant. Zunächst sollten vier Patienten in einer Run-in-Phase zur Dosisfindung aufgenommen und behandelt werden. Der Einschluss weiterer Patienten sowie eine mögliche Dosiserhöhung basierten auf den Empfehlungen eines Datenüberprüfungskomitees (Data Review Committee, DRC). Genaues Rekrutierungsschema, siehe Item 8.</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbeginn: 8. Januar 2008 (erster Patient eingeschlossen)</li> <li>• Studienende: 14. Januar 2010 (Datenschnitt für den primären Wirksamkeitseindpunkt)</li> </ul> <p>Die Nachbeobachtungsphase der Studie dauerte noch an zum Zeitpunkt der Erstellung des klinischen Studienberichts.</p> <p>Alle Patienten erhielten Blinatumomab (einarmlige, offene Studie).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention	<p>Patienten erhielten Blinatumomab in Dosierungen von 15 oder 30 µg/m<sup>2</sup>/Tag in Form einer kontinuierlichen intravenösen (i.v.) Infusion bei konstanter Flussrate über vier Wochen, gefolgt von zwei behandlungsfreien Wochen. Diese sechs Wochen wurden als ein Behandlungszyklus definiert. Die Beurteilung der Wirksamkeit von Blinatumomab erfolgte innerhalb von vier Behandlungszyklen.</p> <p>An den ersten drei Tagen des ersten Behandlungszyklus und an den ersten beiden Tagen des zweiten Behandlungszyklus wurde Blinatumomab stationär verabreicht. Nachfolgend konnte die Behandlung mit Blinatumomab ambulant fortgesetzt werden.</p> <p>Die Datenauswertung der ersten vier mit 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag behandelten Patienten durch das DRC ergab ein Erreichen der für das Simon-2-Stufen Minimax-Design definierten Erfolgsschwelle. Die vier Patienten wurden Stufe 1 zugerechnet. Davon ausgehend wurde das Studienprotokoll mit Datum 27. Oktober 2008 und 24. März 2009 folgendermaßen angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Dosierung von Blinatumomab betrug weiterhin 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag.</li> <li>• Eine unmittelbare Dosiserhöhung auf 30 µg/m<sup>2</sup>/Tag bei unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung war erlaubt. Mindestens eine der folgenden Bedingungen musste vor einer Dosiserhöhung erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mindestens ein Patient sprach innerhalb von vier Behandlungszyklen nicht auf Blinatumomab an.</li> <li>○ mindestens ein Patient rezidierte nach Erreichen der MRD-Negativität innerhalb von zwei Jahren nach Behandlungsende.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Dosierung konnte sowohl bei bereits an der Studie teilnehmenden Patienten als auch bei allen neu aufgenommenen Patienten erhöht werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das ursprüngliche Simon-2-Stufen Minimax-Design mit der Behandlung von 14 Patienten in den Stufen 1 und 2 wurde beibehalten. Darüber hinaus sollten weitere sieben Patienten zur Generierung zusätzlicher Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit aufgenommen werden (insgesamt n = 21 Patienten).</li> <li>• Eine Erhöhung auf 30 µg/m<sup>2</sup>/Tag im zweiten Behandlungszyklus sollte bei denjenigen Patienten erfolgen, die innerhalb des ersten Behandlungszyklus keine Verringerung des MRD-Levels um mindestens den einfachen logarithmierten Ausgangswert erzielten.</li> <li>• Bcr/abl-positiven Patienten, die während des ersten Behandlungszyklus mit Blinatumomab einen TKI als Begleitmedikation erhielten und im ersten Behandlungszyklus auf die Behandlung ansprachen (keine Verringerung des MRD-Levels um mindestens den einfachen logarithmierten Ausgangswert), wurde eine Dosis von 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag Blinatumomab ohne zusätzlichen TKI im zweiten Behandlungszyklus zugewiesen. Bei Nichtansprechen im zweiten Behandlungszyklus sollte die Dosis auf 30 µg/m<sup>2</sup>/Tag im dritten Behandlungszyklus erhöht werden. Erzielten die Patienten nach zwei Behandlungszyklen ohne TKI keine Reduzierung des MRD-Levels, verblieb die Dosierung, je nach Verträglichkeit, bei 30 µg/m<sup>2</sup>/Tag. Nach einer Dosiserhöhung konnte ein Krankenhausaufenthalt der Patienten von bis zu vier Tagen zur Überwachung veranschlagt werden.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten ohne MRD-Progression und ohne MRD-Ansprechen erhielten bis zu sieben Behandlungszyklen. Patienten mit MRD-Ansprechen wurden nach Erreichen der MRD-Negativität drei weiteren Behandlungszyklen (maximal 10 Zyklen) unterzogen.</p> <p>Die Behandlung mit Blinatumomab wurde unter folgenden Bedingungen beendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten eines hämatologischen Rezidivs</li> <li>• Auftreten eines MRD-Rezidivs</li> <li>• Progression der MRD</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes, dass eine Therapieumstellung im besten Interesse des Patienten war, insbesondere nach Identifikation eines Stammzellspenders .</li> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung des Patienten.</li> <li>• Mangelnde Compliance des Patienten oder Prüfarztes mit dem Studienprotokoll.</li> <li>• Progression einer Krankheit, die nach Meinung des Prüfarztes eine weitere Teilnahme des Patienten in der Studie ausschloss.</li> <li>• Gleichzeitige Verabreichung unerlaubter Medikation.</li> <li>• Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das einen Abbruch nach Meinung des Prüfarztes oder des Patienten wünschenswert oder notwendig machte.</li> </ul> <p>Patienten, die bereits vor Ende des ersten Behandlungszyklus aus der Studie ausschieden, wurden ersetzt, da keine Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab vorgenommen werden konnte.</p>
5	Ziele	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab hinsichtlich des Effekts auf die MRD.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Effektes von Blinatumomab auf die Dauer einer kompletten hämatologischen Remission.</li> <li>• Bewertung des Einflusses von Blinatumomab auf das Ausmaß der MRD.</li> <li>• Bewertung des Effekts von Blinatumomab auf die Dauer der MRD-Negativität.</li> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab.</li> <li>• Evaluierung der Pharmakodynamik von Blinatumomab.</li> <li>• Evaluierung der Pharmakokinetik von Blinatumomab.</li> </ul>
6	Zielkriterien	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRD-Ansprechrates, definiert als Inzidenz von MRD-Negativität (bcr/abl und/oder t[4;11] unter der Nachweisgrenze und/oder individuelle Umstrukturierung von Immunoglobulin- oder TCR-Genen unter <math>10^{-4}</math>) innerhalb von vier Behandlungszyklen mit Blinatumomab.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRD-Ansprechrates, definiert als die Inzidenz von MRD-Negativität nach einer beliebigen Anzahl an Behandlungszyklen.</li> <li>• Zeit bis zum Auftreten eines hämatologischen Rezidivs.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des MRD-Levels (MRD-Progression).</li> <li>• Zeit bis zum molekularen Rezidiv (MRD-Rezidiv).</li> <li>• Gesamtinzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse.</li> <li>• Quantifizierung und Charakterisierung von Lymphozyten im peripheren Blut.</li> <li>• Zytokinkonzentrationen im Blutserum.</li> <li>• Pharmakokinetische Parameter von Blinatumomab: Serum-Halbwertszeit, maximale Konzentration, Fläche unter der Kurve (AUC), Verteilungsvolumen und Clearance.</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	<p>Die Fallzahlbestimmung für den primären Endpunkt MRD-Ansprechrates innerhalb von vier Behandlungszyklen mit Blinatumomab basierte auf dem Simon-2-Stufen Minimax-Design. Die dafür angenommenen Parameter waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein Signifikanzniveau von 5 %,</li> <li>• eine Power von 80 %,</li> <li>• <math>p_0=5\%</math>, entspricht MRD-Ansprechrates innerhalb von vier Behandlungszyklen mit Blinatumomab unter der Nullhypothese,</li> <li>• <math>p_1=30\%</math>, entspricht MRD-Ansprechrates innerhalb von vier Behandlungszyklen mit Blinatumomab unter alternativen Hypothese.</li> </ul> <p>Die Fallzahl wurde folgendermaßen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sieben Patienten sollten in Stufe 1 rekrutiert werden. Falls keiner der Patienten auf die Behandlung ansprechen sollte, wäre die Studie nach Stufe 1 beendet worden.</li> <li>• Andernfalls würde die Fallzahl auf 14 erhöht, und die Kriterien für Erfolg/Misserfolg wären: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Misserfolg, bei Ansprechen von zwei oder weniger Patienten auf die Behandlung.</li> <li>○ Erfolg, bei Ansprechen von drei oder mehr Patienten auf die Behandlung.</li> </ul> </li> </ul>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Es fand keine Zuordnung statt (einarmige, offene Studie). Alle Patienten erhielten Blinatumomab in einer Dosis von <math>15\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}</math>. Eine Erhöhung der Dosis wurde wie in Item 4 beschrieben nach Protokoll bestimmt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienschema:</p> <pre> graph TD     A["Dose Level I: 15 µg/m²/day Enrollment of 4 subjects in stage 1<sup>a</sup>"] --&gt; B["DRC Decision: • Subject dosing to continue at the dose of 15 µg/m²/day; subsequent dose increase to 30 µg/m²/day if: 1. ≥ 1 subject did not respond within 4 treatment cycles. 2. ≥ 1 subject relapsed after MRD response within 2 years after completion  Dose increase allowed by intra-patient doses increase for already enrolled patients and by inter-patient dose increase for patients newly entering the study • Enrollment of 7 additional patients (21 subjects total) in order to obtain more data in safety and efficacy"]     B --&gt; C["Enrollment of 3 additional subjects in stage 1"]     C --&gt; D["Enrollment of 7 subjects in stage 2"]     D --&gt; E["Enrollment of 7 subjects after stage 2 to obtain additional safety and efficacy data"]   </pre>
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>Die Patienten wurden in zwei Kohorten eingeteilt: Kohorte 1 umfasst alle Patienten, die über den gesamten Studienzeitraum dieselbe Dosis erhielten (15 µg/m<sup>2</sup>/Tag) , während Kohorte 2 alle Patienten umfasst, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie eine Erhöhung der Dosis auf 30 µg/m<sup>2</sup>/Tag vorgenommen wurde.</p> <p><b>Datensätze:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Safety-Analysis-Set (SAF) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion von Blinatumomab erhielten.</li> <li>• Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten des SAF, die mindestens den ersten Behandlungszyklus vollendeten und für die mindestens eine Bestimmung des MRD-Status vorliegt.</li> <li>• Das Per-Protocol-Analysis-Set (PP) besteht aus allen Patienten des FAS, die die relevanten Vorgaben des Studienprotokolls erfüllten ; d.h., die wirksamkeitsbezogenen Eignungskriterien erfüllten , keine relevanten Protokollverletzungen aufwiesen, und bei denen eine Bestimmung des MRD-Status nach dem Ende der Therapie durchgeführt wurde.</li> </ul> <p><b>Hypothese:</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In der vorliegenden Studie wurde die folgende Hypothese getestet:</p> $H_0: \pi \leq p_0 = 5 \% \text{ vs. } H_1: \pi \geq p_1 = 30 \%$ <p>Die hypothetisch zutreffende Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen MRD-Behandlung (Erreichen einer MRD-Response) von <math>p_0 \leq 5 \%</math> wurde gegen eine alternative Wahrscheinlichkeit von <math>p_1 \geq 30 \%</math> mittels eines einseitigen exakten Binomialtests (Fehler 1. Art=5 %; Power=80 %) getestet.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunkts:</b></p> <p>MRD-Ansprechraten nach vier Behandlungszyklen, definiert als Inzidenz von MRD-Negativität (bcr/abl und/oder t[4;11] unter der Nachweisgrenze und/oder individuelle Umstrukturierung von Immunoglobulin- oder TCR-Genen unter <math>10^{-4}</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: Primäranalyse mit FAS; Sensitivitätsanalyse mit PP</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Exakte zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson und p-Werte des einseitigen exakten Binomialtests für die MRD-Ansprechraten und die Inzidenz für MRD<sup>+</sup> beider Kohorten und insgesamt.</li> </ul> </li> <li>• Stratifizierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Umstrukturierungen von Immunoglobulin- oder TCR-Genen</li> <li>○ Translokationen von bcr/abl und/oder t(4;11)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte:</b></p> <p>MRD-Ansprechraten insgesamt, definiert als die Inzidenz von MRD<sup>+</sup> nach einer beliebigen Anzahl an Behandlungszyklen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS; PP</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute und relative Anzahl an Patienten mit MRD<sup>+</sup> nach irgendeinem Behandlungszyklus und zu jedem Zeitpunkt während der Studie basierend auf der Anzahl an Patienten im jeweiligen Datensatz. Exakte zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson werden für die relative Anzahl berechnet.</li> </ul> </li> </ul> <p>Zeit bis zum hämatologischen Rezidiv, definiert als Zeit zwischen dem Start der ersten Infusion mit Blinatumomab und dem ersten Befund eines hämatologischen Rezidivs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS; PP</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Time-to-Event Endpunkt geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode mit Überleben und Zensierungszeitpunkten nach Kohorte und insgesamt sowie Berechnung des 95 %-Konfidenzintervalls für den medianen Time-to-Event Endpunkt.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeit bis zum MRD-Rezidiv (ausschließlich bei Patienten mit MRD-Negativität während der Studie), definiert als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Inzidenz von MRD und dem Zeitpunkt des MRD-Rezidivs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS; PP</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Time-to-Event Endpunkt analog zu Zeit bis zum hämatologischen Rezidiv. %</li> </ul> </li> </ul> <p>Zeit bis zur MRD-Progression, definiert als Zeit zwischen dem Start der ersten Infusion mit Blinatumomab und dem ersten Befund einer MRD-Progression (bei Patienten ohne MRD-Negativität); definiert analog zu MRD-Rezidiv (bei Patienten mit MRD-Negativität):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS; PP</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Time-to-Event Endpunkt analog zu Zeit bis zum hämatologischen Rezidiv. %</li> </ul> </li> </ul> <p>Gesamtinzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: SAF</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute und relative Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse mit Inzidenz und Schweregrad nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) und stratifiziert nach Dosis und Kohorte. Die Kodierung erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) und MedDRA SOC.</li> </ul> </li> </ul> <p>Quantifizierung und Charakterisierung von Lymphozyten aus peripherem Blut (Anzahl von B- und T-Zellen im peripheren Blut):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: SAF</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deskriptive Analysen von Häufigkeiten und absoluten Veränderungen seit Screening von absoluten Veränderungen seit dem Beginn der Infusion in jedem Behandlungszyklus, stratifiziert nach Dosis.</li> </ul> </li> </ul> <p>Zytokinkonzentration im Blutserum (Spiegel von Interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, Tumornekrosefaktor (TNF)-<math>\alpha</math> und Interferon (IFN)-<math>\gamma</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: SAF</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deskriptive Analysen von Mittelwerten (mit Standardabweichung) und absoluten Veränderungen seit dem Beginn der Infusion in jedem Behandlungszyklus, stratifiziert nach Dosis.</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Pharmakokinetische Parameter (Serumkonzentration im Steady State, <math>AUC_{inf}</math> nach dem ersten Behandlungszyklus, Verteilungsvolumen, Clearance und Halbwertszeit)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: ?</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Steady-state Serumkonzentration (<math>C_{ss}</math>) wurde basierend auf Konzentrationen berechnet, die mindestens zehn Stunden nach dem Start der intravenösen Infusionen erhoben wurden. Die AUC der Serumkonzentration über die Zeit wurde vom Zeitpunkt 0 bis unendlich (<math>AUC_{inf}</math>) nach dem ersten Behandlungszyklus anhand der linearen Trapezmethode geschätzt. Das Verteilungsvolumen basierend auf der letzten Phase (<math>V_z</math>) wurde mittels <math>V_z = \text{Dosis} / (\lambda_z \times AUC_{inf})</math> errechnet. Die Clearance (CL) wurde als <math>CL = R0 / C_{ss}</math> und <math>CL = \text{Dosis} / AUC_{inf}</math> berechnet (wobei R0 die Infusionsrate (<math>\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Stunde}</math>) bezeichnet). Die Halbwertszeit (<math>t_{1/2}</math>) wurde als <math>t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z</math> berechnet (wobei <math>\lambda_z</math> Proportionalitätskonstante der finalen log-linearen Abbauphase ist, die mittels linearer Regression berechnet wurde).</li> </ul> </li> </ul> <p>Die berechneten Parameter wurden grafisch anhand von durchschnittlichen und individuellen Zeit-Konzentrationsprofilen dargestellt.</p> <p><b>Zwischenanalyse:</b> Eine Zwischenanalyse war geplant, nachdem alle sieben Patienten Stufe 1 beendet hatten. Da sechs dieser Patienten innerhalb der ersten vier Behandlungszyklen eine MRD-Negativität zeigten, wurde keine formale Zwischenanalyse durchgeführt.</p> <p>Die statistischen Auswertungen wurden in SAS<sup>®</sup> (Version 9.1.3 oder höher) durchgeführt.</p>
	<b>Resultate</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Gesamtzahl: 32 Screening-Fehler: 11 Anzahl an Patienten nach Datensatz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SAF: 21</li> <li>○ FAS: 20</li> <li>○ PP: 20</li> </ul>
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie wurde zwischen dem 8. Januar 2008 (erster Patient eingeschlossen) und dem 14. Januar 2010 (Datenschnitt für den primären Wirksamkeitsendpunkt) durchgeführt.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Es wurden 20 Patienten in das FAS eingeschlossen. (Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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	20 Patienten wurden in das FAS eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
18	Zusätzliche Analysen	Zusätzliche Analysen zur Sicherheit erfolgten gemäß Protokoll. Zu den erhobenen Parametern zählten u.a. klinische Laboruntersuchungen, Vitalparameter, körperliche Untersuchung, 12-Kanal-Elektrokardiogramm (ECG), ECOG Performance Status, Begleitmedikation und anti-Blinatumomab-Antikörperdaten.
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.5
<b>Diskussion</b>		
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (vgl. Abschnitt 4.3.2.4). Sie wurde ausschließlich in deutschen Studienzentren durchgeführt.
22	Bewertung der Evidenz	Keine Informationen zur Bewertung der Evidenz gegeben (einarmige Studie).
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.

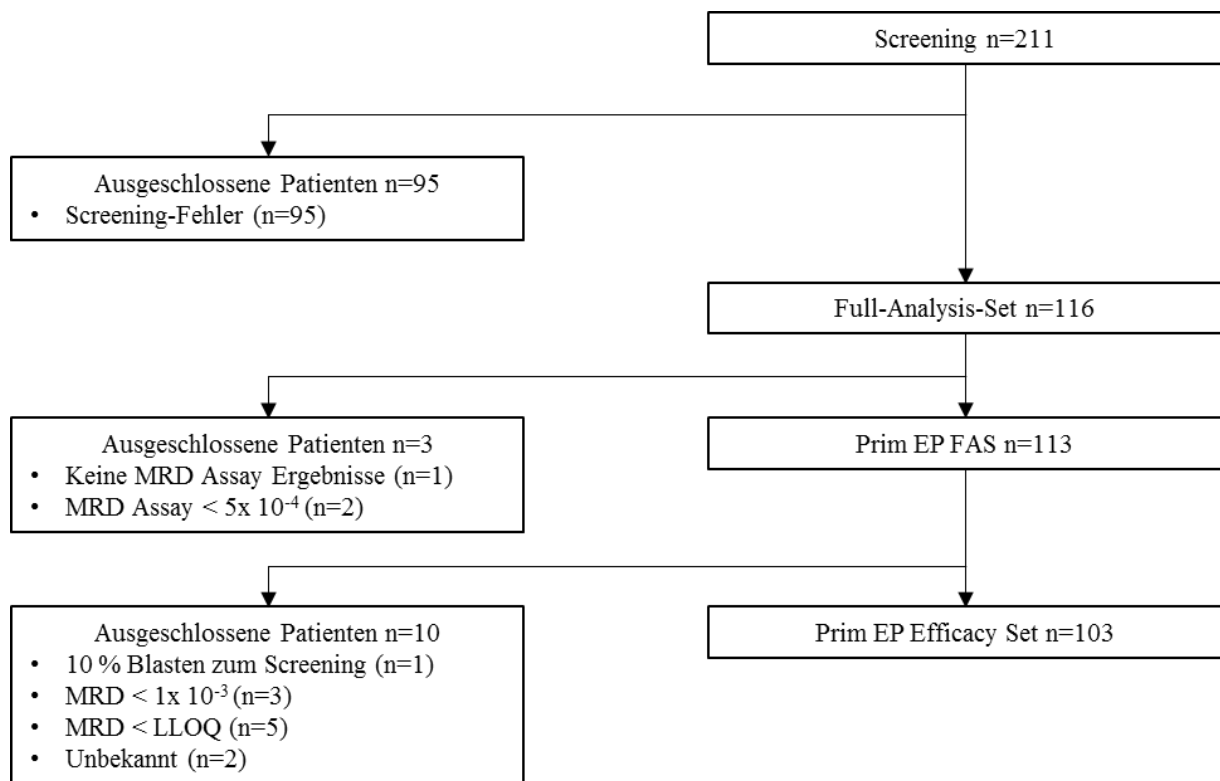


Abbildung 4-16: Patientenfluss für die primäre Analyse der Studie MT103-203 (BLAST)

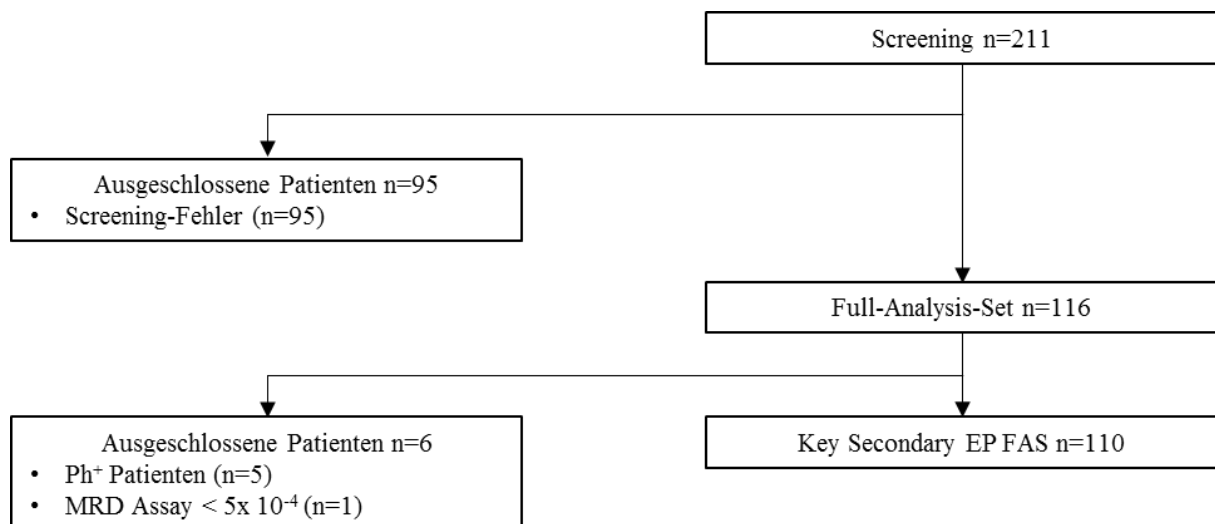


Abbildung 4-17: Patientenfluss für die sekundäre Analyse der Studie MT103-203 (BLAST)

<sup>18</sup> Die Flow Charts wurden nach TREND (Des Jarlais et al. 2004) dargestellt.

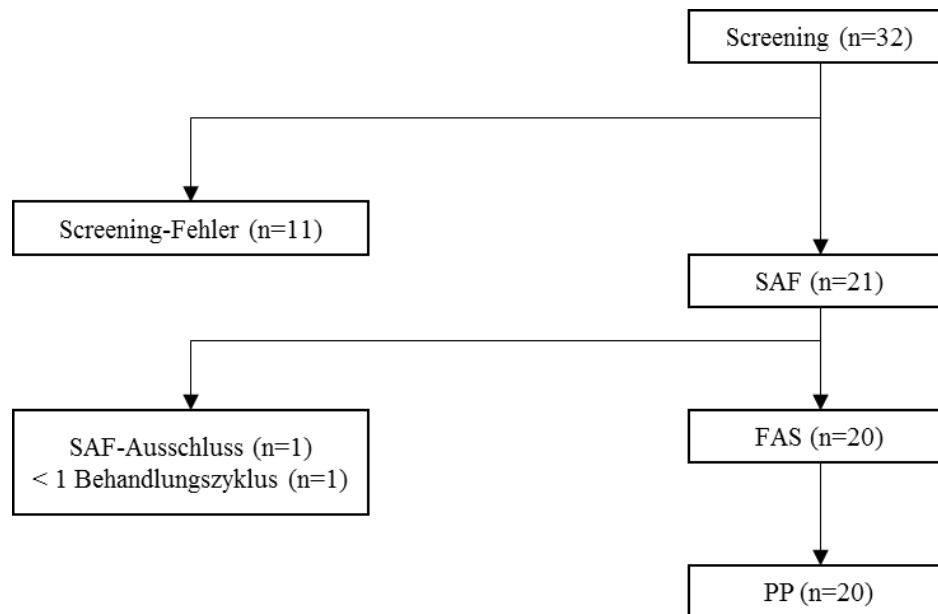


Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie MT103-202

**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 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MT103-203 (BLAST)

**Studie: MT103-203 (BLAST)**

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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Full Clinical Study Report Body for Study MT103-203. A Confirmatory Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia vom 28.01.2016. (Citavi Quelle)	A
Study Protocol for Study 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 vom 07.07.2010. (Citavi Quelle)	B
Statistical Analysis Plan for Study 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 vom 06.03.2014. (Citavi Quelle)	C

**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 (A).

---

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 (A).

---

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 wurden wichtige Einflussgrößen berücksichtigt (A).

---

**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 (A).

---

**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 (A).

---

**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 und nicht mehr oder weniger detailliert oder in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgte (A).

---

**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 (A).

---

**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 (A).

---

**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 Full-Analysis-Set (FAS), das Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Die Definition vom FAS 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 (A).

---



**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgte nicht in einer von der Planung abweichenden Weise (A, B, C).

---

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

ja       nein

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

---

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

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Komplette MRD-Remission****5. 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 (A).

---

**6. 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 FAS. Das FAS umfasst Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Die Definition vom FAS 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 (A).

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise (A, B, C).

---

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

ja       nein

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

---

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

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Morbidität - Symptomskalen aus dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) Fragebogen****• 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 (A).

---

- **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 FAS, das Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Die Definition vom FAS 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 (A).

---

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise (A, B, C).

---

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

ja       nein

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

---

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

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Lebensqualität - Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen**

**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 (A).

---

## 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 FAS, das Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Die Definition vom FAS 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 (A).

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---

Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht unterlassen worden und erfolgt nicht in einer von der Planung abweichenden Weise (A, B, C).

---

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

ja       nein

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

---

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

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

### Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte

#### 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 (A).

---

**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 FAS, das Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Die Definition vom FAS 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 (A).

---

**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 (A, B, C).

---

**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 den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet (A, B, C).

---

**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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*



Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

---



---

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---



---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---



---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---