

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatomumab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 4 B

Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	42
4.2.5.3 Meta-Analysen	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	68
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	74
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	75
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	77
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	78
4.3.2 Weitere Unterlagen	78
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	78

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	79
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	79
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	79
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	80
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	82
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	83
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	84
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	84
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	85
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	85
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	85
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	86
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche	88
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	91
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	94
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	94
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	111
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	112
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.3.2	Rate der kompletten Remission – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.3	MRD-Remissionsrate – weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.3.4	Sicherheitsrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	147
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	147
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	154
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	154
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	154
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	171
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	171
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	171
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	171
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	172
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	172
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	173
4.7	Referenzliste.....	174
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		186
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		191

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	194
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	197
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	223
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	255

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 00103310 (TOWER) und MT103-205 sowie die Quantifizierung der Vergleichbarkeit	19
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	76
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	79
Tabelle 4-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	80
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	81
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	81
Tabelle 4-19: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	83
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	84
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	84

Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-25: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen aus der Studie 00103311 (TOWER) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen aus der Studie MT103-205 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – klinische Studien in weiteren Untersuchungen	113
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen.....	114
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben (OS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-34: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) aus der Studie 00103311 (TOWER) im Rahmen des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-35: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) im Rahmen des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen	119
Tabelle 4-36: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) anhand der deskriptiven Analyse der Studie MT103-205 – weitere Untersuchungen	120
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts kompletten Remission – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für komplette Remission (CR / CRh / CRi) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-39: Ergebnisse für komplette Remission (CR / CRh / CRi) aus der Studie 00103311 (TOWER) im Rahmen des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen	127
Tabelle 4-40: Ergebnisse für komplette Remission im Rahmen des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen	128
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts MRD-Remission – weitere Untersuchungen.....	130

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Minimale Resterkrankung (MRD) Remission in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die MRD-Remission aus der Studie 00103311 (TOWER) im Rahmen des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen	132
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die MRD-Remission im Rahmen des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen	133
Tabelle 4-45: Operationalisierung der sicherheitsrelevanten Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sicherheitsrelevanten Endpunkte in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus der Studie 00103311 (TOWER) im Rahmen des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen	138
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn aus der Studie 00103311 (TOWER) im Rahmen des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte im Rahmen des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse und UE von besonderem Interesse mit \geq Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn im Rahmen des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen	144
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 00103310 (TOWER) und MT103-205.....	149
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 00103310 (TOWER) und MT103-205 sowie die Quantifizierung der Vergleichbarkeit	159
Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	171
Tabelle 4-54: Liste der eingeschlossenen Studien	174
Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 00103310 (TOWER)	223
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT103-205.....	239
Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 00103311(TOWER).....	256
Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MT103-205	263

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	77
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab).....	90
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab) im Rahmen der Extrapolation.....	91
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im FAS der Studie 00103311 (TOWER).....	117
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve des EFS bei Patienten im FAS der Studie 00103311 (TOWER).....	118
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im 5/15 µg/m ² /Tag FAS der Studie MT103-205 (Datenschnitt 12.01.2015)	121
Abbildung 4-9 Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im 5/15 µg/m ² /Tag FAS der Studie MT103-205 (Datenschnitt 24.06.2016)	121
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve des hRFS bei Patienten im 5/15 µg/m ² /Tag FAS der Studie MT103-205 (Datenschnitt 12.01.2015)	122
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve des hRFS bei Patienten im 5/15 µg/m ² /Tag FAS der Studie MT103-205 (Datenschnitt 24.06.2016)	123
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	123
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	129
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	134
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	146
Abbildung 4-16: Flow-Chart der Patienten in der Studie 00103310 (TOWER).....	238
Abbildung 4-17: Flow Chart für die Studie MT103-205	254

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALLSS	Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BiTE [®]	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (bispecific T-cell engager)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMJ	British Medical Journal
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CD	Cluster of Differentiation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRF	Case Report Form
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (complete remission with incomplete hematological recovery)
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenerholung (complete response without platelet recovery)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome)
CSF	Cerebrospinal fluid
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
CTM	Klinische Prüfmedikation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosis-limitierende Toxizität
DMC	Data Monitoring Committee
DRC	Data Review Committee
DSMB	Data Safety Monitoring Board
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FLAG	Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HAMA	Humanen anti-murinen Antikörper
HCV	Hepatitis C-Virus
HDMTX	High-dose Methotrexat
HiDAC	High-dose Cytarabin
HIV	Humanen Immundefizienz Virus
HR	Hazard Ratio
hRFS	Hämatologisches rezidivfreies Überleben
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
IFN	Interferon
i.v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KPS	Karnovsky Performance Status
LPS	Lansky Performance Status
m ²	Quadratmeter
MAD	Maximal verabreichter Dosis
MAR	Missing at random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Als klinisch relevant angesehener Schwellenwert (minimally important difference)
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRD	Minimale Resterkrankung
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
n.a.	Nicht angegeben
n.b.	Nicht bestimmbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PAS	Primary Analysis Set
PCR	Polymerase Kettenreaktion
pEFS	Probability of event-free survival
PEG	Polyethylenglykol
Ph	Philadelphia-Chromosom
PIP	Paediatric investigation plan
PK	Pharmakokinetik
PPS	Per-Protocol Analyseset
PRO	Patient Reported Outcomes
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Quality of Life
r/r	rezidiert / refraktär
RCT	Randomized Controlled Trial

RFS	Rezidivfreies Überleben
RR	Relatives Risiko (risk ratio)
SAP	Statistical Analysis Plan
SAS	Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set)
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Standard of Care
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
TBL	Gesamtbilirubin
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (upper limit of the normal range)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z. B	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem (central nervous system)
ZVT	Zweckmäßigen Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

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 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph⁻), CD19-positiver (CD19⁺) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist (*Patientenpopulation*), basierend auf den Daten einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase I/II Studie und einer randomisierten, offenen Phase III Studie (Grundlage der Extrapolation) (*Studientypen*), zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Datenquellen

Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß 726/2004 von Blinatumomab, das gemäß 141/2000 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 klassifiziert wurde, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a 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).

Um den Besonderheiten und Limitationen der pädiatrischen Population Rechnung zu tragen, ist es gemäß dem Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (EMA 2016c) möglich, die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand eines so genannten Evidenztransfers zu übertragen. In der aktuellen Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) ist die Möglichkeit zu einem Evidenztransfer unter anderem für Patientenpopulationen gegeben, die von der Zulassung umfasst sind und in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind (BMG 2017). Auch wurde bereits in mehreren Verfahren das Vorgehen der Extrapolation von dem G-BA akzeptiert (G-BA 2015b, 2017d, 2018a).

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Jahr oder älter und beruht auf einem paediatric investigation plan (PIP), der am 29.01.2016 von der EMA verabschiedet wurde (EMA 2014, 2016a). Dieser basiert in erster Linie auf der einarmigen, multizentrischen, offenen Phase I/II Studie MT103-205 zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population. Zudem beruht der PIP auf einer randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie 20120215

sowie einer pharmakokinetischen Untersuchung der Daten aus den Studien MT103-205, MT103-206 und MT 103-211.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Jahr oder älter basiert im vorliegenden Abschnitt auf Untersuchungen der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 in Verbindung mit Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie 00103311 (TOWER), einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie mit Erwachsenen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit refraktärer oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierter Ph ⁺ , CD19 ⁺ B-Vorläufer-ALL	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen 2019a)
2 Intervention	Blinatumomab 5 µg/m ² /Tag bzw. 15 µg/m ² /Tag (entspricht bei Erwachsenen 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag)	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen 2019a)
3 Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs muss ein Nachweis 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 2018b)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4 Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerFO (G-BA 2018b)
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 2018; EMA 2012; NCCN 2018)
6 Studientyp	Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzstufe	Studien geringerer Evidenzstufe als die höchste verfügbare Evidenzstufe oder Studien ohne Vollständigkeit	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 VerFO (G-BA 2018b)
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; m²: Quadratmeter; Ph: Philadelphia-Chromosom-negativ; r/r: rezidiert / refraktär

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogenen Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene 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 randomisierten klinischen Studien (RCT) erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die Darstellung der eingeschlossenen nicht randomisierten Studie erfolgte gemäß den Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs Statement (TREND-Statement) (Items 1 bis 22 sowie TREND-Flow-Chart). Die CONSORT sowie TREND-Checkliste ist für jede Studie in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

Wesentliche demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika in der Studie 00103311 (TOWER) und in der Studie MT103-205 wurden beschrieben.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich zum einen bei der Studie 00103311 (TOWER) um eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie mit Erwachsenen (Amgen 2016a) und zum anderen bei der Studie MT103-205 um eine einarmige, multizentrische, offene Phase I/II Studie mit einer pädiatrischen Population (Amgen 2016b) handelt. Die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse sind somit nicht gegeben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die ALL ist im Kindesalter (1 bis 18 Jahre) mit einem Anteil von etwa 80 % nicht nur die häufigste Leukämieform, sondern auch die häufigste Krebserkrankung insgesamt, die knapp 30 % aller Malignome in diesem Alter ausmacht (Bartram et al. 2012; Yiallourous 2018).

In Deutschland erkranken nach Angaben des ZfKD im Robert Koch-Institut pro Jahr etwa 500 Kinder und Jugendliche <18 Jahren sowie etwa 500 Erwachsene neu an einer ALL (ZfKD 2018). 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. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten (GMALL 2017; GPOH 2016; Pui et al. 2004). Die B-Vorläufer-ALL ist mit einem Anteil von 80 % der häufigste ALL-Subtyp bei Kindern (vgl. Modul 3 C, 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.

Blinatumomab stellt einen wichtigen Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL dar, die bisher schwer zu behandeln waren. Durch den Einsatz von Blinatumomab können Kinder mit rezidivierter oder refraktärer ALL rasch eine komplette Remission erreichen, was mit einer Verbesserung der Behandlungsaussichten des Patienten einhergeht und die Patienten dadurch die Chance auf eine alloHSZT und damit Heilung („bridge to transplant“) erhalten (Kantarjian et al. 2017; Stein et al. 2018).

Extrapolation (Evidenztransfer)

Um den in Abschnitt 4.2.1 genannten Besonderheiten und Limitationen der pädiatrischen Population Rechnung zu tragen, ist es gemäß des Reflection Papers on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der EMA (EMA 2016c) möglich, die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand eines so genannten Evidenztransfers zu übertragen. In der aktuellen AM-NutzenV vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist, ist die Möglichkeit zu

einem Evidenztransfer unter anderem für Patientenpopulationen gegeben, die von der Zulassung umfasst sind und in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind (BMG 2017). Auch wurde bereits in mehreren Verfahren das Vorgehen der Extrapolation durch den G-BA anerkannt (G-BA 2015b, 2017d, 2018a). Zudem wurde auf die gleichgerichteten Effekte bei der Behandlung der erwachsenen und pädiatrischen Population geachtet.

Die Grundlage des Evidenztransfers bildet die Evidenz für Blinatumomab in der erwachsenen Population (Ph^{r/r} B-Vorläufer-ALL), dargestellt mittels der internationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie 00103311 (TOWER), die die höchste Evidenzstufe für den medizinischen Zusatznutzen von Blinatumomab bei der Behandlung von Erwachsenen darstellt. Diese wird unterstützt durch die Evidenz aus der pädiatrischen Population anhand der Studie MT103-205, einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase I / II Studie, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche ab einem Jahr die beste verfügbare Evidenz darstellt.

Um einen Evidenztransfer durchführen zu können, muss die Vergleichbarkeit (*similarity*) zwischen Erwachsenen und Kindern bewiesen werden. Hierzu wurde anhand der drei folgenden Kriterien ein ausführlicher Nachweis der Vergleichbarkeit erbracht (EMA 2016c):

1. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
2. Das Krankheitsbild muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

Alle drei Kriterien werden im vorliegenden Nutzendossier ausführlich geprüft und können im Rahmen des vorliegenden Evidenztransfers als erfüllt angesehen werden:

Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Wie in Modul 2 gezeigt, weist Blinatumomab in der pädiatrischen Population im vorliegenden Anwendungsgebiet den gleichen Wirkmechanismus auf, wie in der Population der Erwachsenen. Auf Basis der verfügbaren Evidenz ist kein altersabhängiger Unterschied des Wirkmechanismus feststellbar.

Das Krankheitsbild im vorliegenden Anwendungsgebiet für Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Zur Prüfung dieses Kriteriums wurde eine umfangreiche systematische Literaturrecherche durchgeführt, indem auf Basis von identifizierten Leitlinien alle relevanten Aspekte der Kategorien in der Medline Datenbank untersucht wurden (vgl. Abschnitt 3.2.6).

Der Vergleich des Erkrankungsbildes bei Erwachsenen und Kindern erfolgte in fünf Kategorien: Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung, immunphänotypische, chromosomale und genetische Subtypen, Prognosefaktoren der Erkrankung, klinisches Bild, Krankheitsverlauf und Therapiestruktur (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1). In allen Kategorien sind die populationspezifischen Ergebnisse zwischen Erwachsenen und Kindern vergleichbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

In Modul 4.4.2 wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf die gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen die Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und Kindern als vergleichbar eingestuft (vgl. Tabelle 4-52).

In der Gesamtschau ist die Übertragung der Evidenz der Studie 00103311 (TOWER) mit erwachsenen Patienten auf die pädiatrische Population im vorliegenden Nutzendossier für den Wirkstoff Blinatumomab nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet. Das Vorgehen entspricht der aktuellen AM-NutzenV § 5 Abs. 5a vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist (BMG 2017). Vor dem Hintergrund des Schweregrades und der Seltenheit der Erkrankung sowie der therapeutischen Effekte der Behandlung mit Blinatumomab wird der deutlich höhere medizinische Bedarf bei Kindern und Jugendlichen adäquat adressiert.

Aus der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse der Studie MT103-205 für die pädiatrische Population und der Studie 00103311 (TOWER) für die Population Erwachsener wird deutlich, dass gleichgerichtete klinische Effekte von Blinatumomab für die Endpunkte der festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen (vgl. Tabelle 4-1). Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab beruht auf dem G-BA Beschluss zur Studie 00103311 (TOWER) (G-BA 2017c). Im Anschluss erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab durch die Übertragbarkeit der Evidenz der Studie 00103311 (TOWER) auf die Studie MT103-205.

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

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 00103310 (TOWER) und MT103-205 sowie die Quantifizierung der Vergleichbarkeit

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)		Behandlungseffekt Blinatumomab Zulassungsstudie MT103-205	Quantifizierung ^c der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b	
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)	7,7 Monate [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate [2,9; 5,3]	HR: 0,71 [0,55; 0,93]	p=0,012	7,5 Monate [4,0; 11,8] p=0,201
EFS bzw. hRFS	0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c vs. 0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c	HR: 0,55 [0,43; 0,71]	p≤ 0,001	4,4 Monate [2,3; 7,6] NA
Morbidität				
Rate der kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen	43,9 % [37,9 %; 50,0 %] vs. 24,6 % [17,6 %; 32,8 %]	RR: 1,78 [1,29; 2,47]	p< 0,001	38,6 % [27,2 %; 51,0 %] p=0,415
Rate der CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen	33,6 % [28,0 %; 39,5 %] vs. 15,7 % [10,0 %; 23,0 %]	RR: 2,14 [1,40; 3,28]	p< 0,001	17,1 % [9,2 %; 28,0 %] p=0,002
MRD-Remissionsrate	29,9 % [24,5 %; 35,7 %] vs. 14,2 % [8,8 %; 21,3 %]	RR: 2,11 [1,34; 3,32]	p< 0,001	21,4 % [12,5 %; 32,9 %] p=0,133
Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen	23,6 % [18,7 %; 29,1 %] vs. 9,0 % [4,7 %; 15,1 %]	RR: 2,64 [1,48; 4,71]	p< 0,001	21,4 % [12,5 %; 32,9 %] p=0,693

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

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)		Behandlungseffekt Blinatumomab Zulassungsstudie MT103-205	Quantifizierung ^c der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b	
Sicherheit				
UE nach Therapiebeginn	98,5 % [96,2 %; 99,6 %] vs. 99,1 % [95,0 %; 100,0 %]	RR: 0,99 [0,97; 1,02]	p=1,000	100,0 % [94,9 %; 100,0 %] p=0,385
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn	86,5 % [81,8 %; 90,4 %] vs. 91,7 % [84,9 %; 96,2 %]	RR: 0,94 [0,88; 1,02]	p=0,157	87,1 % [77,0 %; 93,9 %] p=0,675
SUE nach Therapiebeginn	61,8 % [55,7 %; 67,7 %] vs. 45,0 % [35,4 %; 54,8 %]	RR: 1,37 [1,09; 1,73]	p=0,003	55,7 % [43,3 %; 67,6 %] p=0,436
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn	12,4 % [8,7 %; 16,9 %] vs. 8,3 % [3,8 %; 15,1 %]	RR: 1,50 [0,74; 3,02]	p=0,252	5,7 % [1,6 %; 14,0 %] p=0,058
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn	19,1 % [14,6 %; 24,3 %] vs. 17,4 % [10,8 %; 25,9 %]	RR: 1,10 [0,68; 1,77]	p=0,706	11,4 % [5,1 %; 21,3 %] p=0,531
<p>a: Als Effektschätzer wird HR für OS, EFS, Morbidität (Symptome) und Lebensqualität und RR für die restlichen Endpunkte dargestellt.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet.</p> <p>c: Zur Quantifizierung der Vergleichbarkeit wurde ein I²-Test durchgeführt, da dieser den prozentualen Anteil der Variabilität in den Effektschätzungen beschreibt, der eher auf Heterogenität als auf Stichprobenfehler (Zufall) zurückzuführen ist (Higgins et al. 2003).</p> <p>d: Basierend auf den Ergebnissen der Studie 00103311 (TOWER)</p> <p>CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE;</p> <p>UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)</p>				

Mortalität

Wie in der Zusammenschau der Ergebnisse und therapeutischen Bedeutung erörtert, handelt es sich bei einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL um eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Für den primären Endpunkt OS in der Studie 00103311 (TOWER) zeigte sich bei erwachsenen Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil mit nahezu einer Verdoppelung der Überlebenszeit (Median: 7,7 Monate, 95 %-KI [5,6 Monate; 9,6 Monate] vs. 4,0 Monate, 95 %-KI [2,9 Monate; 5,3 Monate]), im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. So konnte durch eine Therapie mit Blinatumomab das Sterberisiko um 29 % gesenkt werden, verglichen zu einer Behandlung mit Chemotherapie (HR=0,71; 95 %-KI [0,55; 0,93]; p=0,012).

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

Insgesamt wird in der Studie 00103311 (TOWER) durch Blinatumomab gegenüber der Behandlung mit einer SOC-Chemotherapie eine gem. G-BA-Beschluss moderate Verbesserung (fast Verdoppelung des Überlebens von 4,0 Monate; 95 %-KI [2,9; 5,3] auf 7,7 Monate; 95 %-KI [5,6; 9,6]) des Gesamtüberlebens erreicht. Dieser Überlebensvorteil wurde mit Beschluss des G-BA vom 07.12.2017 als ein für Patienten beträchtlicher Zusatznutzen eingestuft. Diese Überlegenheit von Blinatumomab wird zudem mit einem Hazard Ratio von HR: 0,71 [0,55; 0,93] sowie eines vorzeitigen Stopps der Studie 00103311 (TOWER) aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils untermauert. Die Ergebnisse zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 zeigen damit auch vergleichbare mediane Überlebenszeiten (7,7 Monate; 95 %-KI [5,6; 9,6] bzw. 7,5 Monate; 95 %-KI [4,0; 11,8]) (vgl. Tabelle 4-1). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener anhand des Evidenztransfers sowie die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie in der Studie 00103311 (TOWER) sind somit für den Endpunkt OS nachgewiesen.

Morbidität

Einen weiteren Endpunkt in der Studie 00103311 (TOWER) bildete die Rate der kompletten Remission. Diese wurde als Kombinationsendpunkt aus CR, CRh und CRi berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Rate der CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen untersucht. In der Studie MT103-205 wurden diese beiden Endpunkte ebenfalls berücksichtigt, wodurch ein Vergleich mit der Studie 00103311 (TOWER) möglich ist. Ebenso wurde der Endpunkt MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen herangezogen, der die Bestimmung eines tieferen Ansprechens der Therapie ermöglichte und als außerordentlich wichtiger prognostischer Faktor für die ALL gilt (Berry et al. 2017; Gökbüget et al. 2012a; Kantarjian et al. 2017).

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Endpunkte aus der Nutzenkategorie Morbidität für die erwachsene Population als Basis für den Evidenztransfer dargestellt und anschließend die Ergebnisse der pädiatrischen Population beschrieben:

Komplette Remission

Ziel bei der Therapie einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL ist es, eine komplette Remission zu erreichen (DGHO 2018; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2018). Mit Blinatumomab konnten 43,9 % der Patienten eine komplette Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichen. Im Vergleich zur Chemotherapie im Kontrollarm der Studie 00103311 (TOWER) (24,6 %) stellt dies eine statistisch signifikante Verbesserung um 19,3 % dar (RR: 1,78 [1,29; 2,47]; $p < 0,001$). Dies zeigt die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie. Somit zeigte Blinatumomab einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustands (RR=1,78; 95 %-KI [1,29; 2,47]; $p < 0,001$). Dieser Vorteil wurde durch das Erreichen einer kompletten Remission mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (RR=2,14; 95 %-KI [1,40; 3,28]; $p < 0,001$) bestätigt.

In der Studie MT103-205 konnten 38,6 % (95 %-KI [27,2 %; 51,0 %]) der Patienten eine komplette Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen und 17,1 % (95 %-KI [9,2 %; 28,0 %]) der Patienten eine komplette Remission mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichen. Damit lassen sich sowohl die Ergebnisse für eine komplette Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen (TOWER: 43,9 %; 95 %-KI [37,9 %; 50,0 %]) als auch die Ergebnisse für eine komplette Remission mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen (TOWER: 33,6 %; 95 %-KI [28,0 %; 39,5 %]) mit der Studie 00103311 (TOWER) vergleichen. Es wird deutlich, dass zwischen der pädiatrischen Population und der erwachsenen Population für den Endpunkt komplette Remission gleichgerichtete klinische Effekte von Blinatumomab in vergleichbaren Größenordnungen mit überlappenden Konfidenzintervallen vorliegen. Auch wurde im Rahmen der Quantifizierung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern keine signifikante Heterogenität für den Endpunkt komplette Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen festgestellt ($p=0,415$). Nur für den Endpunkt komplette Remission

mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen wurde eine signifikante Heterogenität festgestellt ($p=0,002$) (vgl. Tabelle 4-1). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener ist somit für den Endpunkt komplette Remission gegeben.

Das Erreichen einer kompletten Remission ist zudem Grundvoraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT. Bei Studienbeginn war kein Patient für eine Stammzelltransplantation geeignet, da die Erkrankung rezidiert bzw. refraktär war. Durch den höheren Anteil der Patienten, die mit Blinatumomab im Vergleich zu bisherigen Salvage-Chemotherapien eine komplette Remission erreichen, ist es möglich, mehr Patienten die Chance auf eine alloHSZT und damit ein Langzeitüberleben zu ermöglichen („bridge to transplant“).

Minimale Resterkrankung (MRD-Remission, MRD-Negativität)

Die MRD-Remission kann auch als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Durch die Bestimmung des MRD-Status kann festgestellt werden, ob Leukämiezellen nachweisbar sind oder vollständig zerstört wurden (Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2018). Die Feststellung des MRD-Status gehört in Deutschland zum Versorgungsstandard (DGHO 2018). Die MRD-Remission ist dabei definiert als die Reduktion der Leukämiezellen unter ein Level von 10^{-4} , was weniger als einer Leukämiezelle unter 10.000 Zellen entspricht und als MRD-Negativität bezeichnet wird. Eine komplette MRD-Remission wird erreicht, wenn der analysierte Marker unterhalb der Nachweisgrenze liegt. Das Erreichen einer MRD-Remission ist essentiell in der Therapie der B-Vorläufer-ALL, da die MRD-Negativität einen der bedeutendsten prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg und die Prognose der Patienten darstellt (Berry et al. 2017; Brüggemann et al. 2012; Topp et al. 2012) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Der G-BA hat anerkannt, dass „das Erreichen der MRD-Negativität als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie angesehen wird und in Studien ein Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und Rezidiven bzw. Mortalität gezeigt werden konnte“ (G-BA 2017c).

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten in der Studie 00103311 (TOWER) 29,9 % der Patienten eine MRD-Remission, während nur 14,2 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm dieses tiefe Ansprechen erreichten (RR=2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$).

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

Diese Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) sind konsistent mit den Ergebnissen aus der Studie MT103-205 (MRD-Remissionsrate: 21,4 %; 95 %-KI [9,2 %; 28,0 %]; komplette MRD-Remissionsrate: 21,4 %; 95 %-KI [9,2 %; 28,0 %]) mit überlappenden Konfidenzintervallen. Auch wurde im Rahmen der Quantifizierung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern keine signifikante Heterogenität für den Endpunkt MRD-Remission festgestellt ($p=0,133$ und $p=0,693$) (vgl. Tabelle 4-1). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der

pädiatrischen Population und der Population Erwachsener ist somit auch für den Endpunkt MRD-Remission gegeben.

Fazit zur Morbidität

Die Ergebnisse der Extrapolation zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 zeigen gleichgerichtete klinische Effekte für die komplette Remission sowie die komplette MRD-Remission und untermauern insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener ist somit für die Kategorie Morbidität nachgewiesen. Aufgrund dieser Vergleichbarkeit ist die Evidenz von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für die Kategorie Morbidität auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

Lebensqualität

Daten zur Bewertung der Lebensqualität wurden in der Studie 00103311 (TOWER) mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Dieser Fragebogen ist bei pädiatrischen Krebspatienten nicht validiert. Zudem ist die Erfassung von patientenberichteten Ergebnissen und gesundheitsbezogenen Daten zur Lebensqualität von pädiatrischen Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL aufgrund der geringen Patientenpopulation, des Alters (z.T. noch nicht sprachfähige Kleinkinder) und der schlechten Prognose im Zusammenhang mit der Erkrankung eine Herausforderung. Daher wurden in der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 keine Studienergebnisse zu der Nutzenkategorie Lebensqualität erhoben, sodass aufgrund fehlender Daten eine Übertragbarkeit der Lebensqualitätsergebnisse nicht möglich ist. Dennoch ist davon auszugehen, dass Blinatumomab bei Kindern aufgrund der besseren Wirksamkeit und des besseren Nebenwirkungsprofils ähnlich starke Vorteile bzgl. der Lebensqualität zeigt wie in der Erwachsenenpopulation.

Sicherheit

Bei Berücksichtigung der bedeutsamen Unterschiede in den Behandlungszeiten zwischen Blinatumomab (89,0 Patientenjahren) und Chemotherapie im Vergleichsarm (14,8 Patientenjahren) in der Studie 00103311 (TOWER) zeigten sich für alle UE-Kategorien statistisch signifikante Vorteile für Blinatumomab basierend auf einer expositionsadjustierten Inzidenzrate auf Patientenebene.

Ohne Adjustierung der Expositionsdauer traten in der Studie 00103311 (TOWER) bei 98,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, bzw. 99,1 % unter Chemotherapie UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf. Bei einer Behandlung mit Blinatumomab traten weniger UE von Grad 3 CTCAE oder höher nach Therapiebeginn auf (86,5 %), gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (91,7 %). UE nach Therapiebeginn, die zum Therapieabbruch führten (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 12,4 % vs. 8,3 %), therapiebedingte Therapieabbrüche (7,1 % bzw. 7,3 %)

sowie Todesfälle aufgrund von UE nach Therapiebeginn (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 19,1 % vs. 17,4 %) waren im gleichen Umfang bei beiden Behandlungsarmen vorhanden, während therapiebedingte Todesfälle mehr als doppelt so häufig unter Chemotherapie auftraten (3,0 % vs. 7,3 %).

Die Ergebnisse der Extrapolation zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 zeigen eine vergleichbare Verträglichkeit von Blinatumomab bei Kindern und Erwachsenen.

Die Raten unerwünschter Ereignisse (98,5 % vs. 100 %), UE von mindestens Grad 3 CTCAE (86,5 % vs. 87,1 %), SUE (61,8 % vs. 55,7 %), Therapieabbrüchen (12,4 % vs. 5,7 %) und Todesfällen aufgrund von UE (19,1 % vs. 15,7 %) waren zwischen Studie 00103311 (TOWER) bei Erwachsenen und Studie MT103-205 bei Kindern vergleichbar.

Die klinisch relevantesten Nebenwirkungen von Blinatumomab sind neurologische Ereignisse und ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS). Bei pädiatrischen Patienten traten in Studie MT103-205 etwas weniger neurologische Ereignisse insgesamt bzw. von mindestens Grad 3 CTCAE auf als bei erwachsenen Patienten in Studie 00103311 (TOWER) (24,3 % vs. 61,0 % bzw. 5,7 % vs. 9,4 %). Ein CRS trat in vergleichbarer Häufigkeit in Studie MT103-205 bei Kindern und in Studie 00103311 (TOWER) bei Erwachsenen auf (11,4 % vs. 16,1 % bzw. CRS von mindestens Grad 3 CTCAE: 5,7 % vs. 4,9 %).

Die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie drückt sich in Studie 00103311 (TOWER) bei Erwachsenen insbesondere in der deutlich geringeren Rate schwerer Infektionen von mindestens Grad 3 CTCAE aus (34,1 % vs. 52,3 %). In Studie MT103-205 bei der pädiatrischen Population traten unter Blinatumomab im Vergleich zu erwachsenen Patienten sogar nochmals etwas weniger Infektionen von mindestens Grad 3 CTCAE auf (25,7 %).

Die Evidenz der Ergebnisse der Nutzenkategorie Sicherheit von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) ist auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet damit übertragbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. Die jährliche Inzidenzrate für ALL liegt bei etwa drei bis fünf Fällen pro 100.000 Kindern pro Jahr; in Deutschland erkranken jährlich ungefähr 500 Kinder und Jugendliche neu an ALL.

Mit den heutigen Chemotherapie-Regimen als Erstlinientherapie erreicht der Großteil der mit einer ALL neu diagnostizierten Kinder und Jugendlichen eine Remission, die Überlebensrate liegt bei ca. 80-90 % (Bartram et al. 2012; Ceppi et al. 2014; Hunger und Mullighan 2015; Oskarsson et al. 2016; Yiallourous 2018). Allerdings tritt bei etwa 20 % der Kinder ein Rezidiv

auf, dies betrifft ca. 90 Kinder pro Jahr in Deutschland. Trotz des Gesamterfolgs in der Behandlung von neu diagnostizierter ALL bleiben die Heilungsraten bei Kindern im Rezidiv gering (Martin et al. 2012). Dies hat zur Folge, dass die rezidierte ALL weiterhin die häufigste Todesursache in der pädiatrischen Onkologie ist (Smith et al. 2010). Eine Verbesserung der Behandlung für diese Kinder ist daher in Form von Arzneimitteln mit neuen Wirkprinzipien dringendst notwendig.

Der Großteil der Kinder mit rezidivierter ALL (>85 %) erreicht eine zweite Remission. Allerdings ist der Erhalt der Remission sehr viel schwieriger. Die meisten Kinder, bei denen einmal ein Rezidiv aufgetreten ist, rezidivieren erneut und versterben letztlich an der Erkrankung (Martin et al. 2012). Die Heilungsrate der rezidierten ALL beträgt nur noch 25 – 40 % (Bartram et al. 2012; Yiallourous 2018). Frührezidive oder eine refraktäre Erkrankung, bei der eine Remission bei der Erstlinientherapie gar nicht erst erreicht werden kann, sind prognostisch besonders ungünstig. Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtert sich die Prognose nochmals erheblich. Ab dem 2. Rezidiv sind die Ansprechraten sehr niedrig. Diese niedrigen Ansprechraten bei wiederholten Rezidiven übertragen sich in äußerst geringe Überlebenschancen. Nur wenige Daten sind zu der dramatischen Überlebenssituation bei Kindern mit wiederholt rezidivierter ALL veröffentlicht. Die Langzeitüberlebensraten liegen bereits im 2. Rezidiv bei nur 4 – 27 % (Yamanaka et al. 2012).

Wie bei neu diagnostizierter ALL ist auch im Rezidiv das primäre Behandlungsziel, eine erneute komplette Remission zu erreichen. Dies erfolgt in der Regel mit einem intensiven Induktions-Polychemotherapie-Regime sowie einer Prophylaxe des Zentralnervensystems mit intrathekaler Chemotherapie. Häufig werden bei der Rezidivtherapie nochmals die gleichen Chemotherapeutika eingesetzt, die bereits bei der Primärtherapie Anwendung fanden, so dass sich die Toxizitäten, die diese Medikamente verursachen, addieren.

Neue Wirkstoffe mit innovativen Wirkprinzipien werden dringend gebraucht, um die immer noch sehr schlechten Therapieerfolge von Kindern mit ALL im Rezidiv zu verbessern und die langfristige, Chemotherapie-bedingte Morbidität von überlebenden Kindern zu reduzieren. Diese Wirkstoffe würden nicht nur dabei helfen, dass bis zu 10 % der Kinder, die letztendlich an dieser Erkrankung versterben, überleben könnten, sondern auch konventionelle Chemotherapeutika ersetzen, die langfristige Nebenwirkungen mit Einfluss auf die Lebensqualität der überlebenden Kinder haben.

Moderne Technologien haben es ermöglicht, spezifische Targets wie das Oberflächenantigen CD19 auf malignen Blasten zu identifizieren, die in Leukämie-Therapien verwendet werden können. Medikamente wie Blinatumomab können dazu beitragen, höhere Heilungsraten zu erzielen, während frühe und späte behandlungsbedingte Morbiditäten bei den betroffenen Kindern reduziert werden.

Blinatumomab, ein BiTE[®]-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist der erste innovative Wirkstoff für Patienten mit Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL, der in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Blinatumomab ist spezifisch für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen

Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL zugelassen. Somit trägt Blinatumomab erheblich dazu bei, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser seltenen, malignen Erkrankung zu decken. Mit Blinatumomab ist es möglich, diesen schwer zu behandelnden Patienten mit einer gut verträglichen Mono-Immuntherapie eine neue und wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung zu geben (Stein et al. 2018).

Dieser Wert von Blinatumomab wurde im Rahmen der (frühen) Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V auch von dem G-BA anerkannt. Der G-BA hat in der Nutzenbewertung von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer-ALL das Ausmaß des Zusatznutzens als **beträchtlich** eingestuft, da eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt wurde (G-BA 2017c).

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Blinatumomab in der Zulassungserweiterung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL wurde für die pädiatrische Population ein Evidenztransfer durchgeführt. Grundlage dafür bildet die Evidenz der Studie 00103311 (TOWER).

Fazit zum Evidenztransfer

Es wurde im kompletten Dossier nachgewiesen, dass ein Evidenztransfer sowohl aus qualitativer als auch quantitativer Sicht angemessen ist:

Qualitativ

- Vergleichbarer Wirkmechanismus von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern, gemessen anhand der Pharmakodynamikanalyse (vgl. Modul 2).
- Vergleichbares Erkrankungsbild von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern, hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung, immunphänotypischer, chromosomaler und genetischer Subtypen, Prognosefaktoren der Erkrankung, klinisches Bildes, Krankheitsverlaufs und Therapiestruktur (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1).

Quantitativ

- Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab, dargelegt durch die gleichgerichteten Effekte in statistisch signifikanten Größenordnungen, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens (vgl. Tabelle 4-1).

Aufgrund der nachhaltigen deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer wurde für die Studie 00103311 (TOWER), bezogen auf die Nutzenkategorie Mortalität, ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt (G-

BA 2017c). Durch die dargelegte Vergleichbarkeit der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 im Rahmen des Evidenztransfers kann die Nutzenbewertung des G-BA von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer-ALL auf die pädiatrische Population übertragen werden.

Zusammenfassend ergibt sich der Zusatznutzen bei bisher schwer zu behandelnden Patienten mit gravierenden krankheitsbedingten Symptomen aufgrund folgender Punkte:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Neben der Vergleichbarkeit auf Ebene des Wirkmechanismus des Arzneimittels gilt auch die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes sowie die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 als gegeben. Damit sind die drei vorab definierten Kriterien der EMA für die Durchführung des Evidenztransfers erfüllt.
- Vergleichbare Ergebnisse des Überlebens unter Blinatumomab zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 (medianes Gesamtüberleben 7,7 Monate bzw. 7,5 Monate) und damit eine nahezu Verdoppelung des Überlebens unter Blinatumomab (7,7 Monate vs. 4,0 Monate unter Chemotherapie im Vergleichsarm in der Studie 00103311 (TOWER)).
- Hohe, vergleichbare Rate an Patienten mit kompletter Remission unter Blinatumomab in der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 (43,9 % bzw. 38,6 %) sowie mit kompletter MRD-Remission (23,6 % bzw. 21,4 %) und damit Linderung bzw. Verschwinden der krankheitsspezifischen Symptome (bridge to transplant).
- Das Sicherheitsprofil von Blinatumomab in der Studie MT103-205 war konsistent zu dem aus der Studie 00103311 (TOWER) und stellt eine gute Verträglichkeit dar.
- Eindeutige Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 auf den deutschen Versorgungskontext durch hohen Anteil deutscher Studienzentren (Studie 00103311 (TOWER): 12 Studienzentren; Studie MT103-205: 10 Studienzentren) sowie Patienten aus Deutschland (Studie 00103311 (TOWER): 10,1 %; Studie MT103-205: 25,7 %) in beiden Studien.

Bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame, gut verträgliche Mono-Immuntherapie zur Verfügung, die im Vergleich zur bisherigen Salvage-Chemotherapie die Chance auf ein verlängertes Leben und Heilung beträchtlich erhöht und die Erkrankung spürbar lindert. Mittels des Evidenztransfers konnte die Evidenz der Studie 00103311 (TOWER) auf die Studie MT103-205 übertragen werden und damit der Zusatznutzen in der

pädiatrischen Population belegt werden. Beruhend auf der methodisch hochwertigen Evidenz aus der Studie 00103311 (TOWER) ist somit insgesamt das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist, als **beträchtlich** einzustufen.

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 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph⁻), CD19-positiver (CD19⁺) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist (*Patientenpopulation*), basierend auf den Daten einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase I/II Studie und einer randomisierten, offenen Phase III Studie (Grundlage der Extrapolation) (*Studientypen*), zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß 726/2004 von Blinatumomab, das gemäß 141/2000 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 klassifiziert wurde, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a 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).

Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebiets bezüglich des Alters der Zielpopulation dar (Ergänzung der pädiatrischen Population, definiert durch ein Alter von 1 Jahr oder älter; damit Absenkung der Alterseinschränkung der Patienten von ≥ 18 Jahren auf ≥ 1 Jahr). Für die Nutzenbewertung von Blinatumomab zur Anwendung in der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre) wurde bereits im Beschluss vom 07.12.2017 (G-BA 2017a) ein **beträchtlicher** Zusatznutzen festgestellt. Dieser Beschluss ist nicht unmittelbarer Gegenstand des vorliegenden Dossiers, bildet jedoch die Basis für eine sogenannte Extrapolation (Evidenztransfer) für die Nutzenbewertung von Blinatumomab zur Anwendung in der pädiatrischen Population.

Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Population (Europäisches Parlament und Rat 2001). Vor dem Hintergrund der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 soll gewährleistet werden, dass die zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe verwendeten Arzneimittel im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschungsarbeiten entwickelt werden. Dies wird gefordert, damit die pädiatrische Bevölkerungsgruppe keinen unnötigen klinischen Prüfungen unterzogen werden muss (EC 2006). Bei der Gewährleistung der Therapie- und Patientensicherheit sind ethische Grundsätze bei der Durchführung klinischer Studien in dieser vulnerablen Patientengruppe zu beachten (Lehmann et al. 2009).

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine schwere Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Wochen zum Tode führt. Insbesondere in der pädiatrischen Population mit rezidivierter oder refraktärer ALL besteht ein besonders hoher, bislang unzureichend gedeckter therapeutischer Bedarf, wie in Modul 3.2.2. dieses Dossiers eindrücklich dargestellt wurde. Deshalb ist es außerordentlich wichtig, dass eine wirksame und verträgliche Therapieoption unter Berücksichtigung der Besonderheiten und Limitationen in der vorliegenden pädiatrischen Population zur Verfügung steht.

Um den Besonderheiten und Limitationen der pädiatrischen Population Rechnung zu tragen, ist es gemäß dem Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (EMA 2016c) möglich, die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand eines so genannten Evidenztransfers zu übertragen. In der aktuellen Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) ist die Möglichkeit zu einem Evidenztransfer unter anderem für Patientenpopulationen gegeben, die von der Zulassung umfasst sind und in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind (BMG 2017). Auch wurde bereits in mehreren Verfahren das Vorgehen der Extrapolation von dem G-BA akzeptiert (G-BA 2017d, 2018a).

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Jahr oder älter und beruht auf einem paediatric investigation plan (PIP), der am 29.01.2016 von der EMA verabschiedet wurde (EMA 2014, 2016a). Dieser fußt in erster Linie auf der einarmigen, multizentrischen, offenen Phase I/II Studie MT103-205 zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population. Zudem beruht der PIP auf einer randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie 20120215 sowie einer

pharmakokinetischen Untersuchung der Daten aus den Studien MT103-205, MT103-206 und MT 103-211.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Jahr oder älter basiert im vorliegenden Abschnitt auf Untersuchungen der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 in Verbindung mit Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie 00103311 (TOWER), einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie mit Erwachsenen.

Die Studie 00103311 (TOWER) stellt die höchste Evidenzstufe für den medizinischen Zusatznutzen von Blinatumomab bei der Behandlung von Erwachsenen dar. Sie bildet die Basis des Evidenztransfers zur Ableitung des Zusatznutzens von Blinatumomab. Das Vorgehen wird begründet durch die wissenschaftliche Erkenntnis aus der Studie MT103-205, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Jahr oder älter die beste verfügbare Evidenz darstellt. Die Ergebnisse dienen dazu, die Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der Erwachsenen auf die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 Jahr oder älter zu belegen. Dieser Beleg wird durch den Nachweis der Vergleichbarkeit (*similarity*) zwischen Erwachsenen und Kindern erbracht, der folgende drei Kriterien umfasst (EMA 2016c):

1. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
2. Das Erkrankungsbild muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

Alle drei Kriterien werden im vorliegenden Nutzendossier ausführlich geprüft und können im Rahmen des vorliegenden Evidenztransfers als erfüllt angesehen werden:

Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Wie in Modul 2 gezeigt, weist Blinatumomab in der pädiatrischen Population im vorliegenden Anwendungsgebiet den gleichen Wirkmechanismus auf wie in der Population Erwachsener. Auf Basis der verfügbaren Evidenz ist kein altersabhängiger Unterschied des Wirkmechanismus feststellbar.

Das Erkrankungsbild im vorliegenden Anwendungsgebiet für Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

In Modul 3 werden die Pathophysiologie und der Krankheitsverlauf für das vorliegende Anwendungsgebiet der refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL beschrieben. Aus dieser

Darstellung wird deutlich, dass das Erkrankungsbild bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar ist.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Dieses Kriterium wird im nachfolgenden Abschnitt anhand patientenrelevanter Endpunkte geprüft und bestätigt. In Abschnitt 4.3.2.3 wird erläutert, dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population (Studie MT103-205) und die Ergebnisse der Studie mit Erwachsenen (Studie 00103311 (TOWER)) gleichgerichtete Effekte in vergleichbarem Ausmaß aufweisen.

In der Gesamtschau ist die Übertragung der Evidenz der Studie 00103311 (TOWER) mit erwachsenen Patienten auf die pädiatrische Population im vorliegenden Nutzendossier für den Wirkstoff Blinatumomab nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet. Das Vorgehen entspricht der aktuellen AM-NutzenV § 5 Abs. 5a vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist (BMG 2017). Vor dem Hintergrund des Schweregrades und der Seltenheit der Erkrankung sowie der therapeutischen Effekte der Behandlung mit Blinatumomab wird der deutlich höhere medizinische Bedarf bei Kindern und Jugendlichen adäquat adressiert.

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-B erfüllen.

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

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen 2019a)
2	Intervention	Blinatumomab 5 µg/m ² /Tag bzw. 15 µg/m ² /Tag (entspricht bei Erwachsenen 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag)	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen 2019a)
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs muss ein Nachweis 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 2018b)
4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 Verfo (G-BA 2018b)
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 2018; EMA 2012; NCI 2018)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6 Studientyp	Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzstufe	Studien geringerer Evidenzstufe als die höchste verfügbare Evidenzstufe oder Studien ohne Vollständigkeit	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (G-BA 2018b)
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; m²: Quadratmeter; Ph: Philadelphia-Chromosom-negativ; r/r: rezidiert / refraktär

Das Einschlusskriterium **Patientenpopulation** bildet die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Blinatumomab ab (Amgen 2019a). Die zugelassene Dosierung von Blinatumomab wird anhand des Einschlusskriteriums **Intervention** abgebildet (Amgen 2019a). Das Einschlusskriterium **Vergleichstherapie** wird nicht eingeschränkt, da Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT bei Orphan Drugs nicht vorgelegt werden müssen (G-BA 2018b). Das Einschlusskriterium **Endpunkte** bezieht sich auf Studien, in denen mindestens einer der relevanten Endpunkte zur Auswertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab untersucht worden ist. Das Einschlusskriterium **Studiendauer** wird nicht eingeschränkt, da es keine Vorgaben bezüglich der Dauer durch die EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) (EMA 2016b) sowie in den medizinischen Leitlinien in der Indikation gibt (DGHO 2018; EMA 2016b; GPOH 2016; NCI 2018). Mit dem Einschlusskriterium **Studientyp** werden Studien bis zur höchsten verfügbaren Evidenzstufe eingeschlossen. Ausgeschlossen werden Studien geringerer Evidenzstufe als die höchste verfügbare Evidenzstufe oder Studien ohne Vollständigkeit. Anhand des Einschlusskriteriums zum **Publikationstyp** werden Vollpublikationen eingeschlossen, sodass Studien oder Publikationen, die keine vollständigen Ergebnisse liefern, ausgeschlossen werden. Mit dem Ausschlusskriterium werden zusätzlich Studien ausgeschlossen, die inhaltliche Duplikate darstellen ohne relevante Zusatzinformation. Mit dem Einschlusskriterium zur **Publikationssprache** werden Publikationen in deutscher und / oder englischer Sprache eingeschlossen, während über das Ausschlusskriterium Publikationen in anderen Sprachen ausgeschlossen werden.

Im Rahmen des Evidenztransfers wurden zudem Ein- und Ausschlusskriterien mit einer breiter definierten **Patientenpopulation** definiert (vgl. Tabelle 4-C).

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

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen 2019a)
2	Intervention	Blinatumomab 5 µg/m ² /Tag bzw. 15 µg/m ² /Tag (entspricht bei Erwachsenen 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag)	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen 2019a)
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs muss ein Nachweis 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 2018b)
4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerfO (G-BA 2018b)
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 2018; EMA 2012; NCI 2018)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6 Studientyp	Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzstufe	Studien geringerer Evidenzstufe als die höchste verfügbare Evidenzstufe oder Studien ohne Vollständigkeit	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (G-BA 2018b)
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; m²: Quadratmeter; Ph: Philadelphia-Chromosom-negativ; r/r: rezidiert / refraktär

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. Außerdem wurde im Rahmen des Evidenztransfers eine zusätzliche systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer 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 0 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](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal am 29.11.2018 und 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 0 dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Darstellung der eingeschlossenen randomisierten klinischen Studien (RCT) erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die Darstellung der eingeschlossenen nicht randomisierten Studie erfolgte gemäß den Anforderungen des

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

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

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

Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs Statement (TREND-Statement) (Items 1 bis 22 sowie TREND-Flow-Chart). Die CONSORT sowie TREND-Checkliste ist für jede Studie in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie

Folgende Patientencharakteristika der Studien 00103311 (TOWER) und MT103-205 werden im vorliegenden Dossier dargestellt (siehe Tabelle 4-D).

Tabelle 4-D: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien

Patientencharakteristika	Studie	
	00103311 (TOWER)	MT103-205
<i>Demografische Charakteristika</i>		
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich
Alter	<ul style="list-style-type: none"> • < 35 Jahre • 35 bis 54 Jahre • 55 bis 64 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Monat bis 2 Jahre (entspricht Säuglingen) • 2 bis 12 Jahre (entspricht Kindern) • 12 bis 18 Jahre (entspricht Jugendlichen)
Ethnie	<ul style="list-style-type: none"> • Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen • Asiatisch • Schwarze / Afroamerikaner • Gemischte Ethnie 	<ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Andere • Unbekannt

	<ul style="list-style-type: none"> • Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner • Andere • Weiß 	
Geographische Region	<ul style="list-style-type: none"> • Europa • USA • Restliche Welt 	<ul style="list-style-type: none"> • Europa • USA
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>		
Krankheitsstatus	<ul style="list-style-type: none"> • Refraktär zur Ersttherapie oder Salvage-Therapie • Erstes Rezidiv mit einer Remissionsdauer von ≤ 12 Monaten • Zweites oder höheres Rezidiv • Rezidiv nach einer alloHSZT • Keine der Kriterien zutreffend 	<p>Bei Patienten ohne vorangegangene HSZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinsichtlich refraktärer Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> - Primär refraktär - Refraktär, erstes Rezidiv - Refraktär, zweites oder höheres Rezidiv • Hinsichtlich nicht-refraktärer Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> - Zweites Rezidiv <p>Bei Patienten mit vorangegangener HSZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinsichtlich refraktärer Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> - Refraktär, erstes Rezidiv - Refraktär, zweites oder höheres Rezidiv • Hinsichtlich nicht-refraktärer Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> - Erstes Rezidiv - Zweites Rezidiv
Vorherige alloHSZT	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein • Unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Anzahl der vorherigen Salvage-Therapien	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3 • > 3 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • > 2
Subtyp der B-Vorläufer-ALL	—	<ul style="list-style-type: none"> • C-ALL • Prä-B-ALL • Pro-B-ALL • Unbekannt / fehlend
Therapierelevante Zeitabschnitte (Dauer)	—	<ul style="list-style-type: none"> • Seit letzter alloHSZT • Seit initialer Diagnose • Zwischen initialer Diagnose und erstem Rezidiv • Seit letztem Rezidiv • Zwischen letzter alloHSZT und nachfolgendem Rezidiv
Ausgangswert der Blasten im Knochenmark nach	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5 • > 5 bis < 10 	<ul style="list-style-type: none"> • < 10 • 10 bis < 25

Auswertung des Zentrallabors (%)	<ul style="list-style-type: none"> • 10 bis < 50 • ≥ 50 	<ul style="list-style-type: none"> • 25 bis < 50 • ≥ 50
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • > 2 	—
CD19 Status	<ul style="list-style-type: none"> • Positiv • Partiiell positiv • Schwach positiv • Negativ • Nicht bestimmbar • Unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • Positiv • Partiiell positiv • Schwach positiv • Negativ • Nicht bestimmbar • Unbekannt
Ausgangswert der absoluten Leukozytenzahl ($10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none"> • Median • Minimum, Maximum 	<ul style="list-style-type: none"> • Median • Minimum, Maximum
Ausgangswert der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) ($10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none"> • Median • Minimum, Maximum 	<ul style="list-style-type: none"> • Median • Minimum, Maximum
Ausgangswert der Thrombozytenzahl ($10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none"> • Median • Minimum, Maximum 	<ul style="list-style-type: none"> • Median • Minimum, Maximum
Ausgangswert des Hämoglobins (g/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Median • Minimum, Maximum 	<ul style="list-style-type: none"> • Median • Minimum, Maximum
alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ALL: akute lymphatische Leukämie; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ULN: obere Grenze des Normalwerts Quellen: (Amgen 2016a, 2016b)		

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

Die Nutzenbewertung von Blinatumomab für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Jahr oder älter erfolgt anhand eines Evidenztransfers in drei Punkten. Dabei wird ein vergleichbarer Wirkmechanismus des Arzneimittels, eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit sowie ein vergleichbares Erkrankungsbild bei Erwachsenen und Kindern vorausgesetzt. Die Grundlage für den Evidenztransfer bildet im vorliegenden Anwendungsgebiet die internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie 00103311 (TOWER) mit Erwachsenen in Verbindung mit der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205.

Für die Bewertung der Ergebnisse werden sowohl die Endpunkte der Studie 00103311 (TOWER) als auch der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 als relevant erachtet und im Folgenden dargestellt. Damit wird die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern transparent abgebildet und folgt damit einem sachgerechten Vorgehen des Evidenztransfers. Nachfolgend wird die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte für jede der beiden Studien dargestellt.

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte der Studien 00103311 (TOWER) und MT103-205 (Amgen 2016a, 2016b)

Die patientenrelevanten Endpunkte aus den eingeschlossenen Studien, die im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab untersucht und für den Evidenztransfer herangezogen wurden, sind in Tabelle 4-E mit der Zuordnung für die Aufnahme als patientenrelevante Endpunkte nach den Kategorien Mortalität, Morbidität 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 ^a	Sicherheit
Gesamtüberleben (OS) ^b	<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 			
<i>Ereignisfreies Überleben (EFS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) 	<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) 		
<i>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)^b</i>	<ul style="list-style-type: none"> • MT103-205 	<ul style="list-style-type: none"> • MT103-205 		
Rate der kompletten Remission ^{c,d} innerhalb von zwei Behandlungszyklen		<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 		
<i>Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen</i>		<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 		
<i>Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen</i>		<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 		
MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen		<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 		
<i>Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen</i>		<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 		
Sicherheitsrelevante Endpunkte				<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205

a: Endpunkte nach der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nur in der Studie 00103311 (TOWER) untersucht und werden nicht für den Evidenztransfer herangezogen.

b: In der Studie MT103-205 wurden für den Endpunkt OS und für den unterstützenden Endpunkt hRFS zwei Datenschnitte untersucht. Der erste Datenschnitt wurde am 12.01.2015 erstellt und der zweite Datenschnitt wurde am 24.06.2016 erstellt.

c: In der Studie 00103311 (TOWER) ist die komplette Remission definiert als die Kombination von kompletter Remission (CR) / CR mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) / CR mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRi).

d: In der Studie MT103-205 ist die komplette Remission definiert als M1 Knochenmark (< 5 % Blasten im Knochenmark) sowie kein Nachweis zirkulierender Blasten oder einer extra-medullären Erkrankung. Sie wird anhand des peripheren Blutbildes in drei Subkategorien unterteilt:

- vollständige Erholung des peripheren Blutbildes, definiert als Thrombozyten > 100.000 pro Mikroliter (µl) und absolute Neutrophilen (ANC) > 1.000 pro µl.
- unvollständige Erholung des peripheren Blutbildes, definiert als Thrombozyten > 50.000 pro µl und ≤ 100.000 pro µl und ANC > 500 pro µl und ≤ 1.000 pro µl.
- unzureichende Erholung des peripheren Blutbildes, definiert als Thrombozyten ≤ 50.000 pro µl und ANC ≤ 500 pro µl

alloHSZT: Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; hRFS: hämatologisches rezidivfreies Überleben; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben

Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)

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.

b. *Operationalisierung*

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt OS wurde als der primäre Endpunkt in der Studie 00103311 (TOWER), die als Grundlage für den Evidenztransfer herangezogen wird, und in der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 als sekundärer Endpunkt untersucht.

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

In der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 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. Die Beobachtung der Patienten fand ab dem ersten Tag kontinuierlich statt. Zusätzlich wurde in der Nachbeobachtungsuntersuchung im ersten Jahr ca. alle drei Monate das OS erhoben und im zweiten Jahr alle sechs Monate (± 2 Wochen); wenn der Patient nicht persönlich erschien auch durch einen telefonischen Kontakt.

Ereignisfreies Überleben (EFS) - Studie 00103311 (TOWER)

Ereignisfreies Überleben (EFS) wird als unterstützender Endpunkt zu OS dargestellt. Das EFS definiert sich in der Studie 00103311 (TOWER) über den Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat, nach Erreichen einer CR / CRh / CRi. Patienten die eine CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen nicht erreichen konnten, wurden mit einem Versagen der Behandlung gewertet und somit einem EFS von einem Tag zugeordnet. Patienten mit einer isolierten Leukämie des zentralen Nervensystems, die nicht den bisher genannten Kriterien entsprachen, erhielten

zusätzlich eine Zentralnervensystem-(ZNS)-spezifische Therapie und konnten die Studie fortsetzen. Dagegen wurde ein isoliertes neurologisches Vorkommen als ein Ereignis gewertet. Blutwerte zur Überwachung der kompletten Remission wurden in der Screeningphase am Tag 1, Tag 2, Tag 8 und am Tag 15 sowie am Ende des Zyklus und in der Sicherheits- sowie der Langzeit-Nachbeobachtungsphase erhoben.

Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS) - Studie MT103-205

Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS) wird als unterstützender Endpunkt zu OS dargestellt. Das hRFS definiert sich in der Studie MT103-205 über den Zeitraum ab dem Zeitpunkt des Erreichens einer kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab bis zum frühesten Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

- Hämatologisches bzw. extramedulläres Rezidiv, definiert als Nachweis von > 25 % Blasten im Knochenmark der Patienten oder
- Tod jeglicher Ursache.

Die Patienten, die eine komplette Remission erreichten, wurden in der Analyse als unter Risiko für ein Ereignis betrachtet. Patienten ohne dokumentiertes hämatologisches bzw. extramedulläres Rezidiv oder Patienten, die noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten hämatologischen Untersuchung oder zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung, die eine Remission bestätigte, zensiert.

c. Validität

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

Komplette Remission

a. Patientenrelevanz

Der zusammengesetzte Endpunkt Rate der kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen ist ein relevanter Endpunkt für eine Beurteilung und ist das Hauptziel bei der Behandlung von Rezidivpatienten, sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern und Jugendlichen (DGHO 2018; GPOH 2016; Jain et al. 2015). Eine hohe Rate der kompletten Remission durch den therapeutischen Effekt von Blinatumomab geht einher mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten. Diese Verbesserung des Gesundheitszustandes resultiert aus einer Normalisierung der Blutwerte und kann mit einem Rückgang klinischer Symptome einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL Erkrankung verknüpft werden. Bei einer

retrospektiven Analyse konnte die Auswirkung einer kompletten Remission mit einer deutlichen Verbesserung der 10-Jahres-Überlebensrate bei Patienten im Alter ≤ 18 Jahren gezeigt werden (Schrappe et al. 2012). Das Erreichen einer kompletten Remission ist insbesondere im Rezidiv Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben, unabhängig vom Alter der Patienten (Gökbuget et al. 2016; Ko et al. 2010; O'Brien et al. 2008; Oriol et al. 2010; Walter et al. 2010) bzw. die Heilung der Erkrankung und Voraussetzung für eine alloHSZT (Brentjens et al. 2013; DGHO 2018; Gökbuget et al. 2012a; Kantarjian et al. 2017; Uderzo et al. 2001). Damit ist die Rate der kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen ein patientenrelevanter Endpunkt.

- Verschwinden der krankheitsbedingten Symptome

Patienten mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL leiden aufgrund einer zunehmenden Insuffizienz der Hämatopoese und der Verdrängung des normalen blutbildenden Knochenmarks durch die leukämischen Blasten beispielsweise unter Blutungen infolge von Thrombozytopenie, an Beschwerden infolge einer Anämie und an erhöhter Infektanfälligkeit infolge von Granulozytopenie (DGHO 2018; Herold 2016; NCI 2018). Als Kriterien einer kompletten Remission gelten gemäß der ALL-Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen (Blasten) unter 5 % im Knochenmark, ein sogenanntes M1 Knochenmark (Lauten et al. 2012), ohne Nachweis von peripheren Blasten und eine Normalisierung des peripheren Blutbildes (NCCN 2018). Anhand der Differenzierung des peripheren Blutbildes wird das Stadium der kompletten Remission mit einem M1 Knochenmark in Subkategorien unterteilt.

In der Studie 00103311 (TOWER) ist die komplette Remission (CR) definiert als ≤ 5 % Blasten im Knochenmark, bei vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes und ohne Nachweis einer Erkrankung. Die Thrombozyten und die absolute Neutrophilenzahl (ANC) erreichen dabei den Normbereich (Thrombozyten > 100.000 pro μl und ANC > 1.000 pro μl). Wenn nur eine partielle Erholung des peripheren Blutbildes eintritt (Thrombozyten > 50.000 pro μl und Granulozyten > 500 pro μl), jedoch die Zahl der Blasten im Knochenmark unter 5 % fällt, ist dies definiert als eine komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh). Bei einer unvollständigen Wiederherstellung des peripheren Blutbildes mit einem Anteil an Blasten unter 5 % (CRi), erreichen die Thrombozyten oder Neutrophilen nicht den Normbereich (Thrombozyten < 100.000 pro μl oder Granulozyten < 1.000 pro μl).

In der Studie MT103-205 ist die komplette Remission mit einer vollständigen Wiederherstellung des peripheren Blutbildes analog zur Studie 00103311 (TOWER) definiert als M1 Knochenmark mit einer Anzahl der Thrombozyten > 100.000 pro μl und einer ANC > 1.000 pro μl , die als Normbereiche gelten. Wenn eine komplette Remission mit nur einer unvollständigen Wiederherstellung des peripheren Blutbildes eintritt (CRh), bedeutet dies, dass die Anzahl der Thrombozyten und die ANC nicht den

Normbereich erreichen (Thrombozyten zwischen > 50.000 und ≤ 100.000 pro μl und ANC zwischen > 500 und ≤ 1.000 pro μl). In einer dritten Subkategorie ist das M1 Knochenmark mit einer unzureichenden Erholung des peripheren Blutbildes kombiniert, dies entspricht einer noch geringeren Anzahl der Thrombozyten bzw. der ANC (Thrombozyten < 50.000 pro μl und ANC ≤ 500 pro μl).

Bei dieser Subkategorisierung der Endpunkte in beiden Studien handelt es sich um eine Abstufung der einzelnen Merkmale, jedoch bei allen Subkategorien gleichwertig um die relevante Reduktion der Blasten $\leq 5\%$ (Pui et al. 2008; Sebban et al. 1995). Die Kombination der klinisch relevanten Reduktion der Blastenzahl $< 5\%$ mit der differenzierten Betrachtung des peripheren Blutbildes trägt dem Umstand Rechnung, dass sich bei intensiv chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird.

Sowohl eine CRh oder CRi der Studie 00103311 (TOWER) als auch die unvollständige oder unzureichende Wiederherstellung des peripheren Blutbildes in der Studie MT103-205 gehen jedoch ebenso wie eine komplette Remission in der Regel mit einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustands einher, da dem morphologisch fassbaren Rückgang der Erkrankung (Blasten im Knochenmark, Regeneration des peripheren Bluts) ein Abnehmen der Fatigue-Symptome, Verbesserung des Allgemeinbefindens durch stabilisierte Blutwerte, geringere Infektanfälligkeit aber auch insbesondere die Zunahme an Lebensqualität folgt. Des Weiteren ist es für Patienten möglich, nach dem Erzielen einer CRh oder CRi in der Studie 00103311 (TOWER) bzw. nach einer unvollständigen oder unzureichenden Wiederherstellung des peripheren Blutbildes in der Studie MT103-205 eine komplette Remission zu erreichen.

- Prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben

Gemäß den Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), des NCCN und der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) ist die CR das Ziel einer Therapie bei der ALL. Das Erreichen einer kompletten Remission (bzw. CRh oder CRi in der Studie 00103311 (TOWER) und eine unvollständige oder unzureichende Wiederherstellung des peripheren Blutbildes in der Studie MT103-205) ist ein positiver prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben bzw. eine Heilung der Erkrankung (GPOH 2016; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2018; O'Brien et al. 2008; Saltman et al. 2015; Walter et al. 2010). Folglich hat die komplette Remission neben einem hohen prognostischen Wert auch eine direkte Auswirkung auf die Therapieentscheidung (DGHO 2018; Gökbuget et al. 2012a; Pui und Evans 2006). Der prognostische Wert der kompletten Remission und die Relevanz für den Patienten wurden im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen in der Indikation Leukämie zudem vom G-BA bestätigt (G-BA 2013a, 2013b, 2016a).

Aufgrund der direkten Auswirkungen auf den Gesundheitszustand des Patienten und der Relevanz in der Therapiesteuerung ist die komplette Remission als patienten-relevanter Endpunkt zu definieren.

b. Operationalisierung

Der Endpunkt komplette Remission wurde in der Studie 00103311 (TOWER), die als Grundlage für den Evidenztransfer herangezogen wird, und in der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 untersucht.

In der Studie 00103311 (TOWER) stellt die Rate der CR / CRh / CRi einen kombinierten Endpunkt dar und beschreibt den Anteil an Patienten, die eine CR, CRh oder CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreicht haben. Der Endpunkt wurde anhand der folgenden Kriterien definiert:

CR:

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

CRh:

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

CRi:

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

Alle drei Kriterien enthalten die relevante Einschränkung mit einer Blastenzahl ≤ 5 %. Patienten, die sowohl die Kriterien für CRh als auch für CRi erfüllten, wurden den Patienten mit CRh zugeordnet. Wenn die Kriterien für CRi und blastenfreies Knochenmark (definiert als ≤ 5 % Blasten im peripheren Blutbild) von Patienten erfüllt wurden, wurden diese Patienten CRi zugeordnet. Damit Überschneidungen zwischen

den verschiedenen Kategorien der kompletten Remission vermieden werden konnten, wurden für die Analyse des Endpunkts Rate der CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen nur die Patienten unter Ausschluss der CRh berücksichtigt.

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

In der Studie MT103-205 stellt die Rate der kompletten Remission ebenfalls einen kombinierten Endpunkt dar und beschreibt den Anteil an Patienten, die eine komplette Remission mit vollständiger, unvollständiger oder unzureichender Wiederherstellung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreicht haben. Der Endpunkt wurde anhand der folgenden Kriterien definiert:

Komplette Remission mit vollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CR⁴):

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

Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRh⁵):

- ≤ 5 % Blasten im Knochenmark
- Kein Nachweis einer Erkrankung
- Partielle Erholung des peripheren Blutbildes:
 - Thrombozyten > 50.000 pro μl , aber ≤ 100.000 pro μl **und**
 - ANC > 500 pro μl , aber ≤ 1000 pro μl

⁴ Laut Definition entspricht komplette Remission mit vollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes in der Studie MT103-205 der Kategorie CR des Kombinationsendpunktes CR / CRh / CRi in der Studie 00103311 (TOWER). Im vorliegenden Dossier wird im Weiteren auf die lange Formulierung verzichtet und diese Subkategorie als CR abgekürzt.

⁵ Laut Definition entspricht komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes in der Studie MT103-205 der Kategorie CRh des Kombinationsendpunktes CR / CRh / CRi in der Studie 00103311 (TOWER). Im vorliegenden Dossier wird im Weiteren auf die lange Formulierung verzichtet und diese Subkategorie als CRh abgekürzt.

Komplette Remission mit unzureichender Wiederherstellung des peripheren Blutbildes:

- $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark
- Kein Nachweis einer Erkrankung
- Unzureichende Wiederherstellung des peripheren Blutbildes:
 - Thrombozyten < 50.000 pro μl **und**
 - ANC ≤ 500 pro μl

Alle drei Kriterien enthalten die relevante Einschränkung mit einer Blastenzahl $\leq 5\%$. Die Therapie gilt als wirksam, wenn ein Patient eine CR oder CRh erreicht. Der Beginn der Remission definiert sich über den spätesten Zeitpunkt der Knochenmarksbiopsie, anhand derer die Remission dokumentiert wurde, sowie über den Tag, an dem die Untersuchung des peripheren Blutbildes die Kriterien der vollständigen oder unvollständigen Wiederherstellung erfüllte.

Die Analyse des Endpunkts Rate der kompletten Remission wurde durch eine Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes am Ende jedes Behandlungszyklus (Tag 29 bis Tag 42) durchgeführt. Zusätzlich wurde in der Screeningphase vor Beginn der Behandlung und an Tag 15 des ersten Zyklus eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt. Sofern es im ersten Zyklus aus der Untersuchung des peripheren Blutbildes Hinweise einer persistierenden Leukämie gab, entfiel die Knochenmarksaspiration an Tag 15. Nach Beginn der Behandlung mit Blinatumomab und sofern die Patienten eine Zentralnervensystem (ZNS)- Prophylaxe erhielten, sollte die am gleichen Tag durchzuführende Knochenmarksaspiration vor der ZNS-Prophylaxe stattfinden. Wenn die Durchführung einer Knochenmarkaspiration nicht möglich war, wurden mindestens zwei Stanzbiopsieproben mit Ausstrich-Präparationen angefertigt.

Alle hämatologischen Untersuchungen des Therapieansprechens anhand von Knochenmark und korrespondierendem Blutbild wurden zentral geprüft.

In der Studie 00103311 (TOWER) und der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 wurde die komplette Remission als ein wichtiger Endpunkt untersucht. Die Ergebnisse aus den beiden Studien werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen eines Evidenztransfers berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.).

c. Validität

Die Definition dieses Endpunkts orientiert sich an den aktuell geltenden Leitlinien (DGHO 2018; GPOH 2016; NCCN 2018) und basiert auf hämatologischen Auswertungen des Knochenmarks und des peripheren Blutbildes. Die Akzeptanz der kompletten Remission als primären Endpunkt in der Zulassungsstudie MT103-211 durch die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden (EMA und FDA)

bestätigt deren Patientenrelevanz. Dies wird untermauert durch die Akzeptanz der kompletten Remission als primärer Endpunkt in der Zulassungsstudie MT103-205 durch die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden (EMA und FDA). Zudem zeigt eine Meta-Analyse, die 24 Publikationen / Studien mit insgesamt 2.622 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL einschloss und die die Untersuchung des OS sowie der CR-Raten zum Ziel hatte, dass die komplette Remission einer der wesentlichen Endpunkte in der Therapie der ALL ist (EMA 2015). Wie wesentlich die komplette Remission für das Gesamtüberleben der Patienten ist, wird darüber hinaus auch durch eine aktuelle retrospektive Analyse von 463 erwachsenen Patienten mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer-ALL, die am MD Anderson Cancer Center behandelt wurden, verdeutlicht (Jain et al. 2015): Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit CR oder kompletter Remission mit partieller Wiederherstellung der Thrombozyten (CRp) betrug 14,7 Monate, während dieses bei Patienten ohne CR nur bei 4,7 Monaten lag.

Sowohl in der Studie 00103311 (TOWER) als auch in der Studie MT103-205 wurden alle Untersuchungen und Datenerhebungen entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Alle hämatologischen Untersuchungen des Knochenmarks wurden in einem Referenzlabor überprüft. Der Endpunkt wurde in beiden Studien durch eine regelhafte klinische Erhebung gemessen und unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide zu betrachten.

Minimale Resterkrankung (MRD)-Remission

a. *Patientenrelevanz*

Die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge ist Versorgungsstandard und fester Bestandteil in der Therapie der ALL sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen (Bergfelt et al. 2015; Brüggemann et al. 2012; DGHO 2018; Gökbuget et al. 2004; GPOH 2016; NCCN 2018). Die Auswertung der MRD ist im Vergleich zur kompletten Remission sensitiver und ermöglicht eine Präzisierung der Vorhersagen, da noch eine Leukämiezelle unter 10.000 gesunden Knochenmarkzellen nachgewiesen werden kann. Die MRD-Remission ist laut der Leitlinien zu jedem Zeitpunkt während und nach der Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor bei der Behandlung der ALL (Toubai et al. 2005). Sie gehört damit zu den Standard-Responsekriterien und wird zur Definition des Therapieansprechens herangezogen (DGHO 2018; GPOH 2016; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2018). Die herausragende Bedeutung des MRD-Status wird in zahlreichen Veröffentlichungen zu Studien der GMALL, der GPOH und weiterer Studiengruppen unterstrichen, in denen verschiedene Patientengruppen berücksichtigt wurden, u.a. Erwachsene mit Ph⁻ oder Ph⁺ r/r B-Vorläufer-ALL, Patienten mit Ph⁻ B-Vorläufer-ALL von 15 bis 60 Jahren, sehr junge bzw. junge Patienten von 1 bis 30 Jahren mit NCI Hochrisiko B-Vorläufer-ALL, Patienten bis 30 Jahre mit B-Vorläufer-ALL oder andere Patientengruppen mit verschiedenen Formen der ALL

(Borowitz et al. 2015; Brüggemann et al. 2012; Gökbuget et al. 2012a; Raff et al. 2007; Ribera et al. 2014; Short et al. 2016; Topp et al. 2012; van Dongen et al. 2015; Zugmaier et al. 2015). Insbesondere wird in den genannten Studien die in den hier vorliegenden Studien 00103311 (TOWER) und MT103-205 betrachtete Patientenpopulation abgedeckt, womit von einer Übertragbarkeit der Patientenrelevanz der MRD-Remission ausgegangen werden kann. Genauso ermöglicht die MRD-Analytik bei der Behandlung pädiatrischer ALL-Patienten das therapeutische Ansprechen mit hoher Sensitivität zu erfassen (GPOH 2016). Ihr Ergebnis hat direkten Einfluss auf den weiteren Therapieverlauf (Bartram et al. 2012; Eckert et al. 2013). Zudem hat der Nachweis des Therapieansprechens hohen prognostischen Wert für die Überlebenswahrscheinlichkeit und für das Rezidivrisiko (Gaynon et al. 1997; GPOH 2016; Reiter et al. 1994; Rocha et al. 2016; Scrideli et al. 2009; van Dongen et al. 1998). Dies gilt sowohl für Erwachsene als auch für pädiatrische Patienten (Bader et al. 2009; Eckert et al. 2001). 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 (CancerNet 2016; DGHO 2018; EMA 2018; Herold 2016) wie den Fatigue-Symptomen und einer erhöhten Infektanfälligkeit. Eine solche Verbesserung des Gesundheitszustandes geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität (Hellström-Lindberg et al. 2003) einher und wird mit einer Verlängerung der Lebensdauer (Kantarjian et al. 2017; Ribera et al. 2014; Short et al. 2016; Zugmaier et al. 2015) assoziiert. So konnte Gökbuget et al. bestätigen, dass Patienten mit einer MRD-Remission (MRD-Negativität; auch als molekulare CR bezeichnet) nach initialer Konsolidierungstherapie (Woche 16) eine signifikant höhere, nahezu verdoppelte Überlebenswahrscheinlichkeit hatten (80 % vs. 42 %; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Patienten mit molekularem Versagen (Gökbuget et al. 2012a).

In einer retrospektiven Studie mit 30 pädiatrischen ALL-Patienten konnten Eckert et al. zeigen, dass die Bestimmung des MRD-Status in den frühen Phasen der Rezidivbehandlung eine deutliche Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, gemessen als die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens (probability of event-free survival, pEFS) hat. So betrug die pEFS nach 6 Jahren 86 % (95 % KI: [77 %; 95 %]) für einen negativen MRD-Status ($< 10^{-3}$, bestimmt an Tag 36), gegenüber einem pEFS von 0 % bei Kindern mit einem positiven MRD-Status ($\geq 10^{-3}$) ($p < 0,001$) (Eckert et al. 2001). In einer nachfolgenden retrospektiven Studie untermauerten Eckert et al. ihre früheren Ergebnisse: Eine Studie mit gleichen MRD-Kriterien zeigte bei 80 Kindern und Jugendlichen mit einem ersten Knochenmarkrezidiv eine pEFS nach 10 Jahren von 76 % für einen negativen MRD-Status im Vergleich mit einer pEFS von nur 18 % bei positiver MRD. Eine zusätzlich durchgeführte Cox-Regressionsanalyse identifizierte den MRD-Status nach der Induktionstherapie als stärksten unabhängigen prognostischen Parameter (Eckert et al. 2013). Sowohl die MRD-Remissionsrate, als auch die komplette MRD-Remission innerhalb von zwei

Behandlungszyklen stellen patientenrelevante Endpunkte dar, da der Rückgang der MRD das Ansprechen auf die Therapie widerspiegelt und damit zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands und einer Erhöhung der Überlebenschancen des Patienten führt.

b. Operationalisierung

Der Endpunkt MRD-Remission wurde in der Studie 00103311 (TOWER), die als Grundlage für den Evidenztransfer herangezogen wird, und in der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 untersucht.

MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen

In der Studie 00103311 (TOWER) wurde die MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen bestimmt durch eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter 10^{-4} (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze $< 10^{-4}$ wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert. Die Bestimmung der MRD-Remissionsrate wurde mithilfe einer Polymerasekettenreaktion (PCR) oder einer Durchflusszytometrie durchgeführt.

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

In der Studie MT103-205 wurde die MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen analog zur Studie 00103311 (TOWER) bestimmt durch eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter 10^{-4} (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Bestimmung der MRD-Remissionsrate wurde mithilfe einer PCR oder einer Durchflusszytometrie durchgeführt.

Proben der Knochenmarksentnahme in der Screeningphase und am Ende des ersten und zweiten Behandlungszyklus wurden in einem Zentrallabor untersucht.

Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen

Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier als unterstützender Endpunkt zur MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen dargestellt.

Die komplette MRD-Remission wird in der Studie 00103311 (TOWER) und in der Studie MT103-205 definiert über keine mittels PCR oder Durchflusszytometrie nachweisbaren leukämischen Zellen. Dieser unterstützende Endpunkt erfasst somit eine noch strengere Definition der MRD-Remissionsrate ohne Nachweis eines leukämischen Blasten im Knochenmark.

In der Studie 00103311 (TOWER) und in der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 wurde die MRD-Remissionsrate (MRD-Negativität) als ein wichtiger Endpunkt untersucht. Die Ergebnisse aus den beiden Studien werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens anhand eines Evidenztransfers berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.).

c. Validität

Die Auswertung der MRD erfolgte gemäß der Empfehlung der GMALL und der Leitlinien der DGHO, GPOH und NCCN durch die PCR oder Durchflusszytometrie in einem zentralen Referenzlabor (DGHO 2018; GPOH 2016; 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, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte Morbidität (Symptome) und Lebensqualität wurden in der Studie 00103311 (TOWER) erhoben. In der Studie MT103-205 wurden diese Endpunkte nicht untersucht und daher nicht für den Evidenztransfer herangezogen.

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 2017; G-BA 2018b).

b. Operationalisierung

Sicherheitsrelevante Endpunkte wurden in der Studie 00103311 (TOWER), die als Grundlage für den Evidenztransfer herangezogen wird, und in der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 untersucht.

In der Studie 00103311 (TOWER) wurden die UE entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 eingruppiert und mittels MedDRA Wörterbuch Version 18.1 kodiert. UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab oder einer Chemotherapie im Vergleichsarm aufgetreten sind, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder der Sicherheitsnachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand) dokumentiert. Ebenso wurden UE, die vor der ersten Behandlung mit Blinatumomab oder einer Chemotherapie erstmalig auftraten und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechterten, als UE nach Therapiebeginn definiert. UE, die sich bis zum Ende der Studie am 04.01.2016 ereignet hatten, wurden ebenfalls

dokumentiert. Eine Tumorprogression wurde nicht als UE betrachtet. Anzeichen oder Symptome einer Progression der Erkrankung (unabhängig vom primären oder sekundären Tumor), die abhängig von den Baseline-Anzeichen oder -Symptomen neu auftraten oder sich verschlimmerten, ebenso wie neue Malignitäten, wurden als UE betrachtet. Abnorme Laborwerte ohne signifikant klinische Bedeutung wurden nicht als UE dokumentiert. Veränderte sich der Schweregrad des UE zwischen erstmaligem Auftreten und dem Abklingen, wurde dieses UE wie ein einzelnes Ereignis mit dem höchsten Schweregrad auf dem Adverse Event Summary Case Report Form (CRF) registriert. Darüber hinaus wurden auch therapiebedingte UE erfasst, die aufgrund der Behandlung mit Blinatumomab bzw. mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm auftraten. Die Raten an UE, die nicht entsprechend der Behandlungsdauer adjustiert wurden, können zugunsten der Chemotherapie im Vergleichsarm verzerrt sein. Insbesondere UE, die eine konstante oder steigende Hazard Ratio (HR) haben, zeigen mit ansteigender Behandlungsdauer eine höhere Rate. Basierend auf der unterschiedlich langen Expositionsdauer zwischen einer Dauerinfusion mit Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm wurden daraufhin die Inzidenzraten der expositionsadjustierten UE erhoben. Die Auswahl der dargestellten UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation (Amgen 2019b) sowie den therapiespezifischen UE und werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 dargestellt.

In der Studie MT103-205 wurden die UE entsprechend der CTCAE Version 4.03 eingruppiert und mittels MedDRA Wörterbuch Version 18.1 kodiert.

UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab aufgetreten sind, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Blinatumomab-Dosierung („End-of-Core-Study“) oder, sofern zutreffend, vor einer HSZT oder Beginn einer Chemotherapie dokumentiert. Wenn eine andere anti-leukämische Therapie innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung mit Blinatumomab begonnen wurde, wurden in der Folge nur jene UE dokumentiert, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab standen. Während der Nachbeobachtung wurden UE dokumentiert, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab oder mit den Studienverfahren standen.

UE sollten bis zur Auflösung, Stabilisierung der Verfassung des Patienten oder bis zur letzten Blinatumomab-Dosierung („End-of-Core-Study“) (je nachdem, was früher auftrat) nachbeobachtet werden. Ebenso sollten UE, die während der Nachbeobachtung auftraten und mit der Behandlung mit Blinatumomab in Zusammenhang standen, bis zur Auflösung, Stabilisierung der Verfassung des Patienten oder bis zum Studienende am 24.05.2016 (je nachdem, was früher auftrat) nachbeobachtet werden. Die Auswahl der dargestellten UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation (Amgen 2019a) sowie den therapiespezifischen UE und werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 dargestellt.

c. *Validität*

Auswertungen der UE, die gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem unabhängigen DMC geprüft. Die UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.0 Studie 00103311 (TOWER) bzw. CTCAE Version 4.03 (Studie MT103-205) eingruppiert. Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für onkologische Studien und ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen (Kompetenznetz Leukämie 2017). Insgesamt werden sicherheitsrelevante Endpunkte als valide betrachtet.

Darstellung der Ergebnisse basierend auf dem Evidenztransfer

Die Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier in der folgenden Reihenfolge dargestellt:

- Ergebnisse für den Endpunkt anhand des Evidenztransfers aus der Studie 00103311 (TOWER), die als Grundlage für den Evidenztransfer herangezogen wird.
- Ergebnisse für den Endpunkt anhand des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit. Die Darstellung lässt sich weiter in zwei Blöcke unterteilen:
 - Gegenüberstellung der Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) und MT103-205 zum Nachweis der Vergleichbarkeit hinsichtlich des Endpunkts.
 - Deskriptive Analyse der Studie MT103-205 zum Beleg der Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der Erwachsenen auf die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 Jahr oder älter
- Ergebnisse für den Endpunkt anhand von Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.4)

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 Effekten⁶ 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 verwendet⁷ 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 Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich zum einen bei der Studie 00103311 (TOWER) um eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie mit Erwachsenen (Amgen 2016a) und zum anderen bei der Studie MT103-205 um eine einarmige, multizentrische, offene Phase I/II Studie mit einer pädiatrischen Population (Amgen 2016b) handelt. Die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse sind somit 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

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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 sowohl in der Studie 00103311 (TOWER) als auch in der Studie MT103-205 Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Amgen 2016a, 2016b). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die folgenden Endpunkte auf der Basis unterschiedlicher Datensätze berücksichtigt:

Endpunkte der Studie 00103311 (TOWER):

- Gesamtüberleben (OS) und EFS
 - Bei Patienten im Per-Protocol Analyseset (PPS), definiert als ein Subset innerhalb des FAS, das alle Patienten umfasst, die nach der Randomisierung die Studienmedikation erhalten haben und keine wichtigen Protokollverletzungen aufwiesen.
- Komplette Remission (CR / CRh / CRi)
 - Bei Patienten im PPS.
 - Bei Patienten im Full-Analysis-Set (FAS), die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten haben.
 - Bei Patienten im FAS mit vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilungen innerhalb von zwölf Wochen.
 - Bei Patienten im FAS anhand der Werte der Stratifizierungsfaktoren (Alter < 35 vs. \geq 35 Jahre), vorangegangener Salvage Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) gemäß Case Report Form (CRF).
- Minimale Resterkrankung (MRD)-Remission
 - Bei Patienten im PPS.
 - Bei Patienten im FAS, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten haben.
 - Bei Patienten im FAS mit vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilungen.

Endpunkte der Studie MT103-205:

- Gesamtüberleben (OS) und hRFS
 - Bei Patienten im PPS, definiert als ein Subset innerhalb des FAS, das alle Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhalten haben und keine relevanten Protokollverletzungen aufweisen, die einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten.
- Komplette Remission
 - Bei Patienten im PPS.
 - Bei Patienten im FAS bzw. PPS, die auf die Behandlung mit Blinatumomab refraktär waren.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 beschrieben und nicht weiter dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. 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“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², 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

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

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 untersuchen¹⁴.

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.*
- *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.

¹³ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

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 4-2: 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 4-2 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

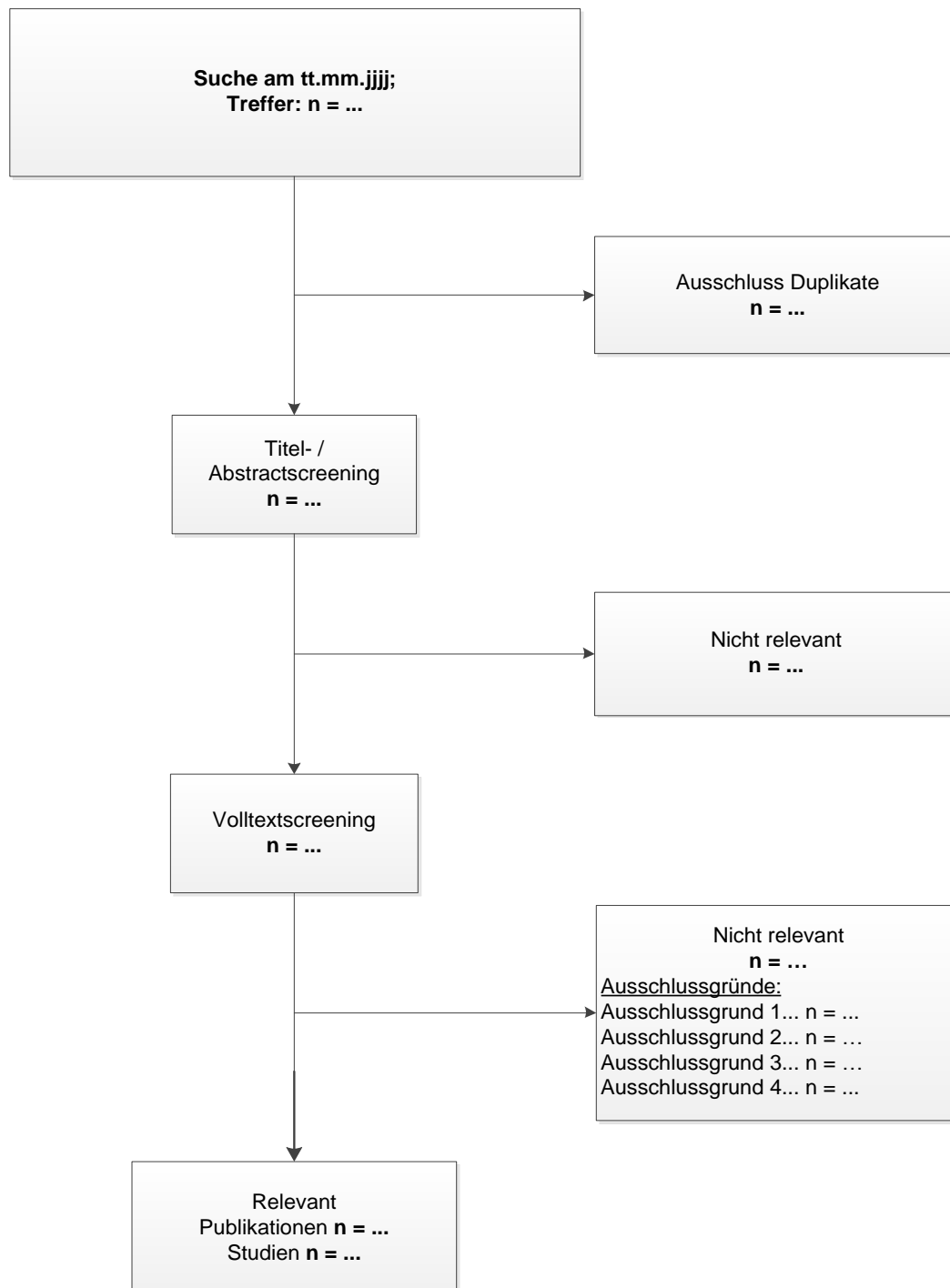


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) 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 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
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 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<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 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT 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
Nicht zutreffend						

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-7: 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 4-8: 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 4-9: 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 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-14: 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 4-15: 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 4-16: 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 4-17: 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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-19: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-22: 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 ^a	24 Monate ^a	Blinatumomab, eine von vier möglichen Chemotherapien: nach Maßgabe des Prüfarztes
120521 (Meta Analyse)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Salvage-Therapie
20120215 (NCT02393859)	Nein	Ja	Laufend	86 Monate ^b	Blinatumomab, Chemotherapie
20120299 (NCT02303522)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Nicht zutreffend ^c	Salvage-Therapie
20130265 (NCT02412306)	Nein	Ja	Laufend	33 Monate	Blinatumomab
20130320 (NCT02187354) (RIALTO)	Nein	Ja	Laufend	67 Monate	Blinatumomab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
20140228 (historical comparator study)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Salvage-Therapie
MT103-205 (NCT01471782)	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Monate	Blinatumomab
MT103-211 (NCT01466179)	Nein	Ja	Abgeschlossen	22 Monate	Blinatumomab
MT103-310 (NCT02003612)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Nicht zutreffend ^d	Salvage-Therapie
COG 1331 (NCT02101853)	Nein	Nein	Laufend	97 Monate ^e	Blinatumomab, Chemotherapie

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.

b: Studie 20120215 hat im November 2015 begonnen und die erste Datenauswertung läuft voraussichtlich bis Januar 2023.

c: Studie 20120299 wurde aus historischen Daten zwischen 2005 und 2015 zusammengefügt, die durch Kombination von bestehenden klinischen Datenbanken in Europa entstanden sind.

d: Studie MT103-310 wurde aus historischen Daten zwischen 1999 und 2013 zusammengefügt, die durch Kombination von bestehenden klinischen Datenbanken in Europa und den USA entstanden sind.

e: Studie COG 1331 hat im Dezember 2014 begonnen und die erste Datenauswertung läuft voraussichtlich bis März 2023.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus vom 11.12.2018 wurde abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-22 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: 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
120521 (Meta Analyse)	Die Studie stellt nicht die höchste gefundene Evidenzstufe dar (E6 nicht erfüllt)
20120215 (NCT02393859)	Es liegen noch keine Ergebnisse vor / Studie ohne Vollständigkeit (E6 nicht erfüllt)
20120299 (NCT02303522)	Die Studie stellt nicht die höchste gefundene Evidenzstufe dar (E6 nicht erfüllt)
20130265 (NCT02412306)	Die Studie stellt nicht die höchste gefundene Evidenzstufe dar / Studie ohne Vollständigkeit (E6 nicht erfüllt)
20130320 (NCT02187354) (RIALTO)	Die Studie stellt nicht die höchste gefundene Evidenzstufe dar / Studie ohne Vollständigkeit (E6 nicht erfüllt)
20140228 (historical comparator study)	Die Studie stellt nicht die höchste gefundene Evidenzstufe dar (E6 nicht erfüllt)
MT103-211 (NCT01466179)	Die Studie stellt nicht die höchste gefundene Evidenzstufe dar (E6 nicht erfüllt)
MT103-310 (NCT02003612)	Die Studie stellt nicht die höchste gefundene Evidenzstufe dar (E6 nicht erfüllt)
COG 1331 (NCT02101853)	Es liegen noch keine Ergebnisse vor / Studie ohne Vollständigkeit (E6 nicht erfüllt)

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliographischen 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 bibliographischen 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.

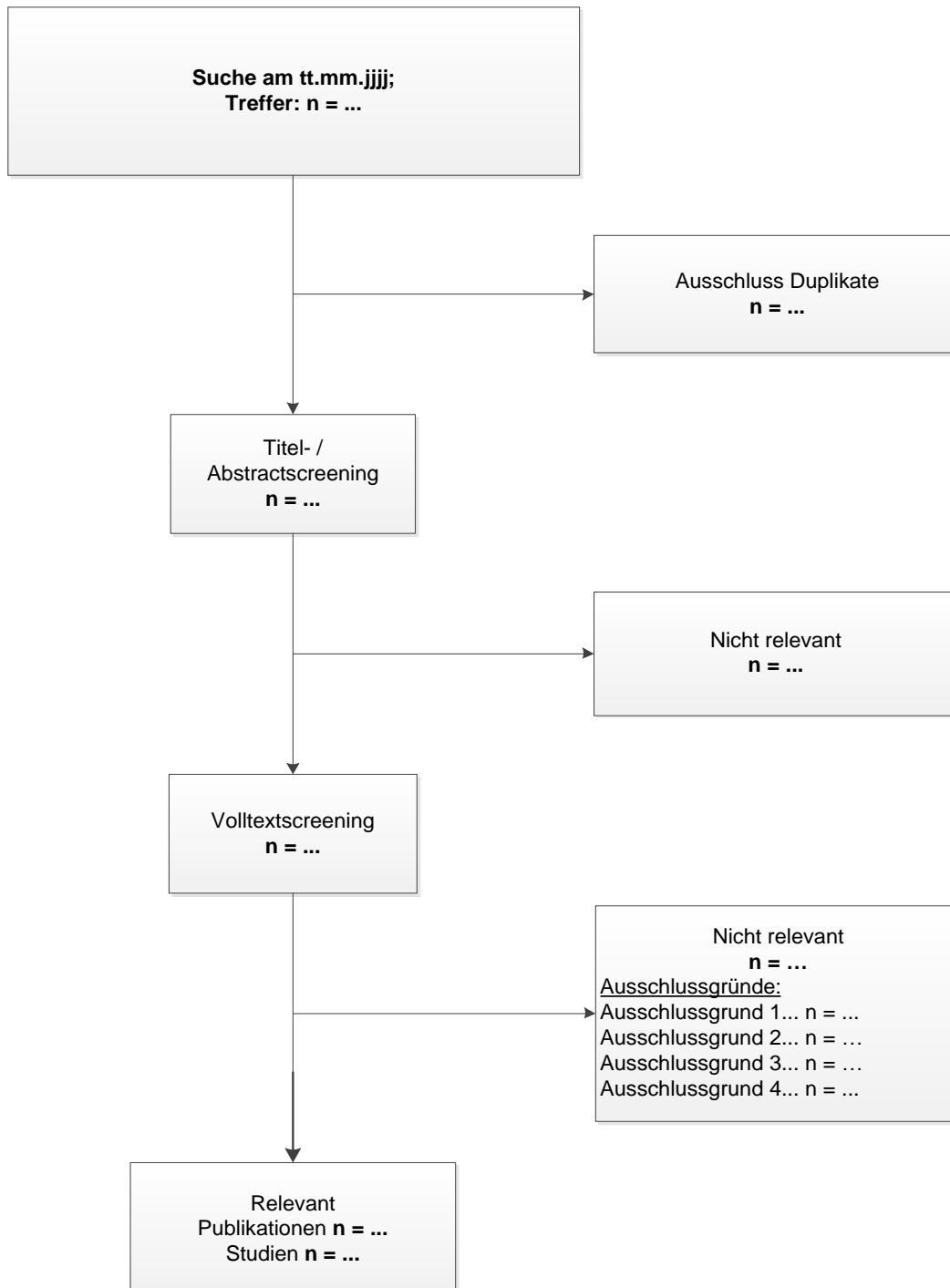


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

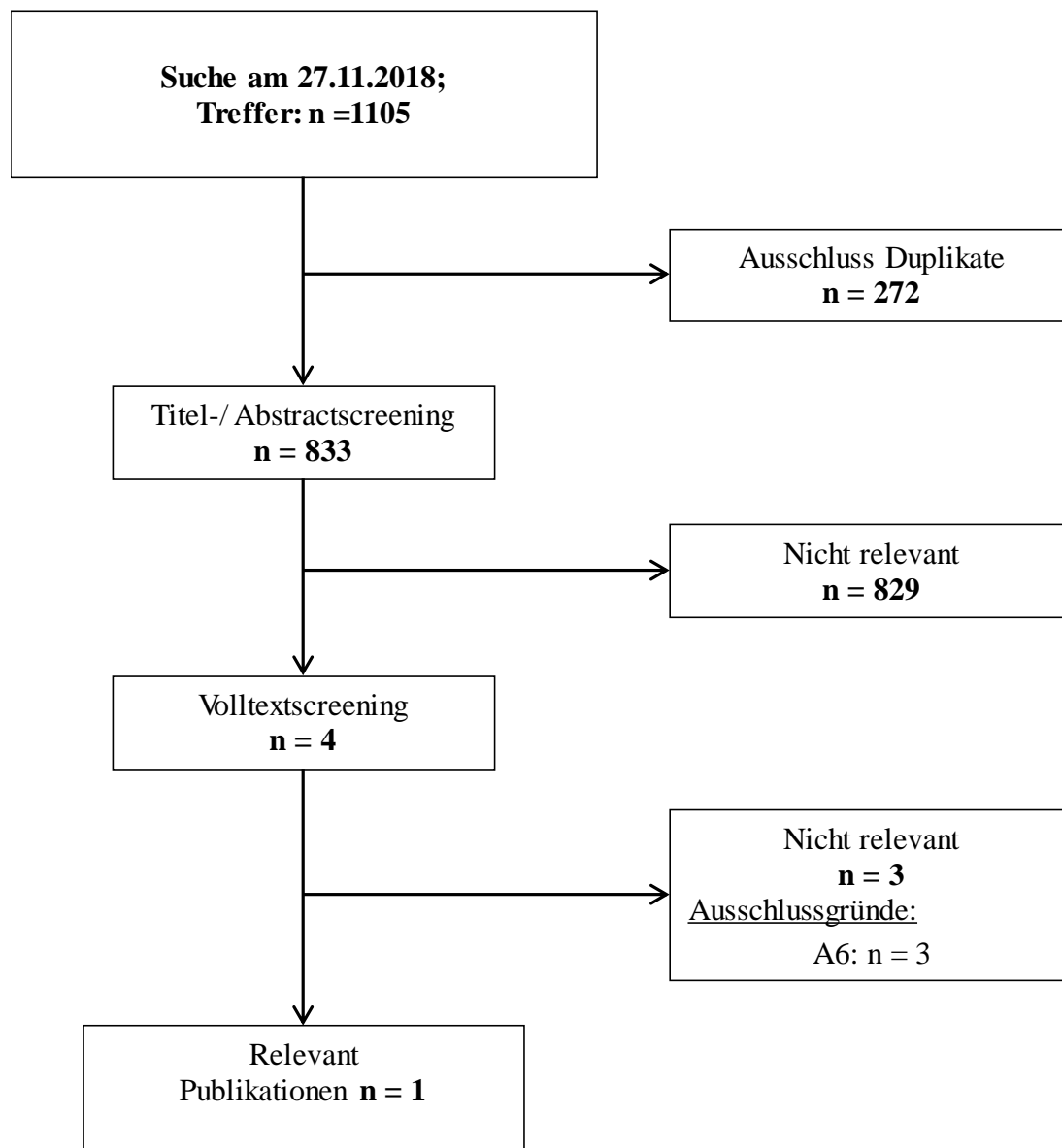


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab)

Neben der in Abbildung 4-4 dargestellten bibliografischen Literaturrecherche wurde eine weitere bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, um geeignete Studien für die Durchführung einer Extrapolation zu identifizieren. Die Ergebnisse der Recherche werden in Abbildung 4-5 dargestellt.

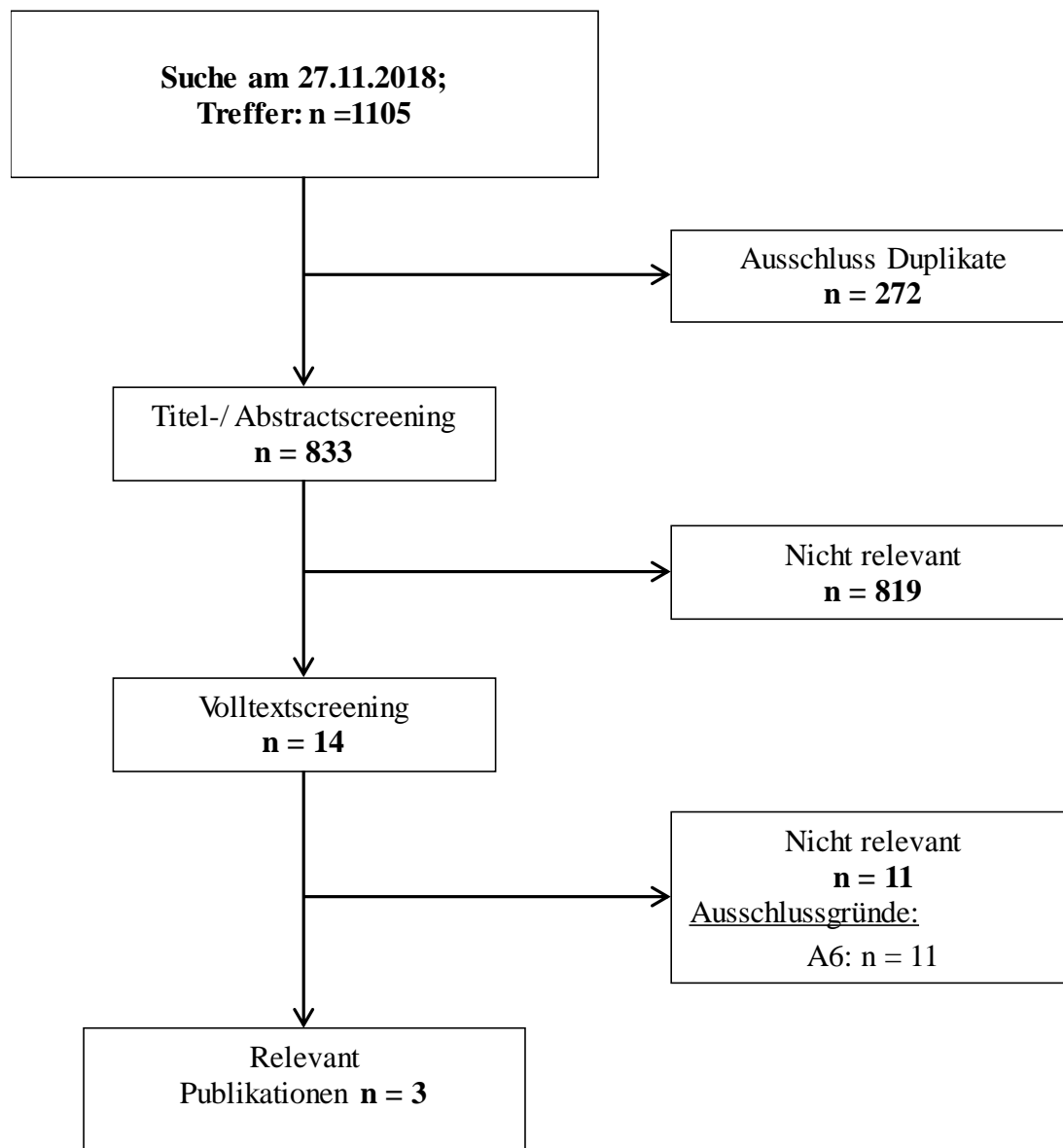


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab) im Rahmen der Extrapolation

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 4-22) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen

Sie fü 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 4-24: 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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
MT103-205 (NCT01471782)	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2017) EU CTR (EU CTR 0000b) PharmnetBund (PharmnetBund 0000a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2016)	Ja	Ja	Abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Studie 00103311 (TOWER) wurde frühzeitig im Januar 2016 aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gestoppt. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase wurde mit vorzeitiger Beendigung der Studie im Januar 2016 abgebrochen, eine systematische Nachbeobachtung der Patienten erfolgte nicht mehr. Patienten mit Chemotherapie im Vergleichsarm wurden in diesem Zuge angeboten, die Behandlung mit Blinatumomab fortzusetzen.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-24 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 4-25: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
00103311 (NCT02013167) (TOWER)	Ja	Ja	Nein	Ja (Amgen 2016a)	Ja (ClinicalTrials.gov 2018; EU CTR 0000a; PharmnetBund 0000b; WHO ICTRP 2018)	Ja (Kantarjian et al. 2017; Topp et al. 2016)
MT103-205 (NCT01471782)	Ja	Ja	Nein	Ja (Amgen 2015b)	Ja (ClinicalTrials.gov 2017; EU CTR 0000b; PharmnetBund 0000a; WHO ICTRP 2016)	Ja (Stackelberg et al. 2016)

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 4-26: 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
00103311 (TOWER)	Internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie	Erwachsene mit r/r B-Vorläufer-ALL	Blinatumomab (N=271) Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)	<u>Screening / Prä- randomisierung:</u> Bis zu drei Wochen <u>Behandlung:</u> 1 bis 5 Behandlungszyklen à vier Wochen kontinuierliche i.v. Infusion + zwei Wochen behandlungsfreie Zeit <u>Sicherheitsnach- beobachtung:</u> 30 Tage nach der letzten Dosierung von Blinatumomab <u>Langzeit-Nachbe- obachtungsphase:</u> Alle drei Monate (± zwei Wochen) bis zum Tod oder bis zum Auftreten eines Ereignisses ^a	Asien, Australien, Europa, Latein- amerika und Nordamerika 01/2014 – 01/2016 ^b	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Gesamtüberleben (OS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen • Rate der CR innerhalb von zwei Behand- lungszyklen • EFS • MRD-Remission • Dauer ab Baseline bis zur Abnahme des allgemeinen Gesund- heitszustands und der Lebensqualität um zehn Punkte, anhand des EORTC QLQ-C30 oder des EFS • Sicherheitsrelevante Endpunkte <u>Explorativer Endpunkt:</u>

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
						<ul style="list-style-type: none"> • ALLSS-Score zur Erfassung der indikationsspezifischen Symptomlast zu bestimmten Zeitpunkten
MT103-205	Einarmige, multizentrische, offene, kombinierte, zweiteilige Phase I und II Studie	Kinder im Alter von < 18 Jahren mit einer B-Vorläufer-ALL	Blinatumomab: <u>Phase I</u> <ul style="list-style-type: none"> • 5 µg/m²/Tag (N=5) • 15 µg/m²/Tag (N=7) • 30 µg/m²/Tag (N=5) • 15/30 µg/m²/Tag (N=6) • Empfohlene Dosierung 5/15 µg/m²/Tag (N=26) <u>Phase II</u> <ul style="list-style-type: none"> • 5/15 µg/m²/Tag (N=44) 	<u>Screening</u> : Bis zu zwei Wochen <u>Behandlung</u> : 1 bis 5 Behandlungszyklen à vier Wochen kontinuierliche i.v. Infusion + zwei Wochen behandlungsfreie Zeit <u>Nachbeobachtungsphase</u> : 30 Tage nach der letzten Dosierung von Blinatumomab oder vor Beginn einer anschließenden nicht-protokollierten Therapie (z.B. Chemotherapie oder HSZT)	Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Großbritannien und USA 01/2012 – 05/2016	<u>Primäre Endpunkte:</u> <u>Phase I</u> <ul style="list-style-type: none"> • MTD, definiert als ≤ einer von sechs Patienten, die eine DLT erleiden, oder mit maximal verabreichteter Dosis (MAD) <u>Phase II</u> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab^c <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <u>Phase I</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS • hRFS • Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab^c

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
						<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsrelevante Endpunkte <u>Phase II</u> • OS • hRFS • Sicherheitsrelevante Endpunkte <u>Explorative Endpunkte in Phase I und Phase II:</u> • MRD-Remissionsrate • Komplette MRD-Remissionsrate
<p>a: Die Sicherheitsnachbeobachtung fand statt bis entweder 330 Todesfälle im klinischen Datensatz registriert wurden oder zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten bei 300 bis 329 angegebenen Todesfällen oder bis 300 Todesfälle angegeben waren und die langfristige Sicherheitsnachbeobachtung über zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten andauerte.</p> <p>b: Studie 00103311 (TOWER) wurde frühzeitig im Januar 2016 aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gestoppt. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase wurde mit vorzeitiger Beendigung der Studie im Januar 2016 abgebrochen, eine systematische Nachbeobachtung der Patienten erfolgte nicht mehr. Patienten mit Chemotherapie im Vergleichsarm wurde in diesem Zuge angeboten, die Behandlung mit Blinatumomab fortzusetzen.</p> <p>c: In der Studie MT103-205 ist die komplette Remission definiert als M1 Knochenmark (< 5 % Blasten im Knochenmark) sowie kein Nachweis zirkulierender Blasten oder einer extramedullären Erkrankung. Sie wird anhand des peripheren Blutbildes in drei Subkategorien unterteilt mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes, definiert als Thrombozyten > 100.000 pro Mikroliter (µl) und ANC > 1.000 pro µl. • unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes, definiert als Thrombozyten > 50.000 pro µl und ≤ 100.000 pro µl und ANC > 500 pro µl und ≤ 1.000 pro µl. • unzureichender Erholung des peripheren Blutbildes, definiert als Thrombozyten ≤ 50.000 pro µl und ANC ≤ 500 pro µl 						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>ALL: Akute Lymphatische Leukämie; ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale ; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; hRFS: Hämatologisches rezidivfreies Überleben; MRD: Minimale Resterkrankung; MTD: Maximale tolerierbare Dosis; OS: Gesamtüberleben; Ph: Philadelphia-Chromosom-negativ; r/r: rezidiert / refraktär, HSZT: Stammzelltransplantation</p>						

Tabelle 4-27: 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>
00103311 (TOWER)	<p>Zyklusdauer: 28 Tage, behandlungsfreies Intervall 14 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initialdosis: 9 µg/Tag als Dauerinfusion für die ersten sieben Tage • Folgedosen: 28 µg/Tag als Dauerinfusion für alle weiteren Tage 	<p>Eine von vier möglichen Chemotherapien: nach Maßgabe des Prüfarztes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG ± Anthracyclin basierte Therapie (z. B. Idarubicin 10 mg/m² am Tag 1 und 3; Fludarabin 30 mg/m² am Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m² am Tag 1 bis 5. – Dosisanpassung bei Patienten > 60 Jahre: Idarubicin 5 mg/m² am Tag 1 und 3; Fludarabin 20 mg/m² am Tag 1 bis 5; Cytarabin 1 g/m² am Tag 1 bis 5). • HiDAC basierte Therapie mit Cytarabin ≥ 1 g/m²/Tag ± Anthracycline und / oder in Kombination mit anderen Präparaten, z. B. native E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca- Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien. • High-dose Methotrexat (HDMTX) basierte Therapie (z. B. MTX 500 mg/m² bis 3 g/m² (Infusionsdauer bis zu 24 Stunden) in Kombination mit anderen Präparaten, z. B. nativer E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca- Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien. 	<p><u>Vorbehandlung:</u> Blinatumomab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten erhielten Dexamethason 20 mg i.v. eine Stunde vor Beginn jedes Behandlungszyklus. Während der Screeningphase und bis zu Tag 1 des ersten Behandlungszyklus konnte Dexamethason 10 mg/m²/Tag oral oder i.v. (max. 24 mg/Tag) verabreicht werden (verpflichtend für Patienten mit einem Blastenanteil ≥ 50 % oder Blasten im peripheren Blut ≥ 15.000/µl). • Intrathekale ZNS-Prophylaxe: Zehn Tage vor dem Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungszyklus, entsprechend der nationalen Leitlinien. <p>Chemotherapie im Vergleichsarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intrathekale ZNS-Prophylaxe: Zehn Tage vor dem Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungszyklus, entsprechend der nationalen Leitlinien. <p><u>Bedarfsmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Fieber erhalten Paracetamol oder Dexamethason. Wenn diese nicht ausreichend wirksam sind, kann Pethidin mit einem Antiemetikum eingesetzt werden. • Patienten sollten aufgrund der hohen Tumorlast eine geeignete Versorgung ihres Hydrations- zustandes erhalten. • Patienten mit einer alloHSZT und einer GvHD müssen entsprechend der nationalen Guidelines eine fungizide Prophylaxe erhalten.

Studie	Blinatumomab	Chemotherapie im Vergleichsarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		<ul style="list-style-type: none"> • Clofarabin oder Clofarabin basierte Therapie. Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage anzuwenden. Clofarabin basierte Therapie: Clofarabin ≥ 20 mg/m²/Tag bis zu fünf Tage. 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Patienten durften während der Studiendauer keine weitere Anti-Tumor Therapie erhalten, außer der hier untersuchten, keine Hochdosis-Therapie mit Korticoiden oder keine andere immunsuppressive Therapie. Zusätzlich waren andere zu untersuchende Wirkstoffe nicht erlaubt.
MT103-205	<p>Zyklusdauer: 28 Tage, behandlungsfreies Intervall 14 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung in Phase I: 5 µg/m²/Tag, 15 µg/m²/Tag, 30 µg/m²/Tag, 15/30 µg/m²/Tag, 5/15 µg/m²/Tag (empfohlene Dosierung) als kontinuierliche Dauerinfusion (i.v.) • Dosierung in Phase II: 5/15 µg/m²/Tag 	Nicht zutreffend	<p><u>Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem Blastenanteil > 50 % im Knochenmark sollten bis zu 24 mg Dexamethason pro Tag oder eine klinisch angemessene Dosis Hydroxycarbamid bis zu 4 Tage während der Screeningphase verabreicht worden sein, um die Freisetzung von Zytokin zu verhindern. • Die ZNS-Prophylaxe bestand aus einem intrathekalen Regime gemäß institutionellen oder nationalen Leitlinien: Z. B. sollten Methotrexat, Cytarabin und Prednisolon oder Hydrocortison mit altersadjustierten Dosen innerhalb einer Woche vor Beginn der Therapie verabreicht worden sein. • Alle Patienten erhielten Dexamethason 10 mg/m² i.v. oder oral sechs bis 12 Stunden vor Beginn der Behandlung und Dexamethason 5 mg/m² i.v. oder oral 30 Minuten vor Beginn der Infusion. <p><u>Begleitmedikation:</u></p>

Studie	Blinatumomab	Chemotherapie im Vergleichsarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten erhielten eine Tumorlyse-Prophylaxe und angemessene Flüssigkeitszufuhr in Abhängigkeit vom klinischen Gesundheitszustand, der bereits gegebenen Flüssigkeitsmenge und der Urinprobe. Weitere Messungen beinhalteten Bicarbonate i.v. für die Anpassung des pH-Werts im Urin sowie Allopurinol oder Rasburicase, sofern notwendig. • An Tag 15 des ersten Zyklus sowie in jedem Zyklus direkt nach einer Knochenmark-Aspiration (Tag 29) erhielten alle Patienten eine ZNS-Prophylaxe, bestehend aus einem intrathekalen Regime gemäß institutionellen oder nationalen Leitlinien, z. B. Methotrexat, Cytarabin und Prednisolon oder Hydrocortison in altersadjustierten Dosen.
<p>alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; FLAG: Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor; g: Gramm; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HiDAC: high-dose Cytarabin; i.v.: intravenös; m²: Quadratmeter (bezogen auf die Körperoberfläche); mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; MTX: Methotrexat; PEG: Polyethylenglykol; ZNS: Zentralnervensystem</p>			

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen aus der Studie 00103311 (TOWER) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Blinatumomab (N=271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)	Gesamt (N=405)
Studie 00103311 (TOWER)			
Demografische Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Männlich	162 (59,8)	77 (57,5)	239 (59,0)
Weiblich	109 (40,2)	57 (42,5)	166 (41,0)
Altersgruppen, n (%)			
< 35 Jahre	124 (45,8)	60 (44,8)	184 (45,4)
35 bis 54 Jahre	80 (29,5)	33 (24,6)	113 (27,9)
55 bis 64 Jahre	34 (12,5)	26 (19,4)	60 (14,8)
≥ 65 Jahre	33 (12,2)	15 (11,2)	48 (11,9)
Ethnie, n (%)			
Indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen	4 (1,5)	1 (0,7)	5 (1,2)
Asiatisch	19 (7,0)	9 (6,7)	28 (6,9)
Schwarze / Afroamerikaner	5 (1,8)	3 (2,2)	8 (2,0)
Gemischte Ethnie	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,5)
Hawaiianer / andere Pazifik-Insulaner	1 (0,4)	1 (0,7)	2 (0,5)
Andere	12 (4,4)	8 (6,0)	20 (4,9)
Weiß	228 (84,1)	112 (83,6)	340 (84,0)
Geografische Region, n (%)			
Region 1: Europa	180 (66,4)	85 (63,4)	265 (65,4)
Region 2: Vereinigte Staaten von Amerika	31 (11,4)	15 (11,2)	46 (11,4)
Region 3: Restliche Welt	60 (22,1)	34 (25,4)	94 (23,2)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Krankheitsstatus (Schlüsselkriterien), n (%)			
Refraktär zur Ersttherapie oder Salvage- Therapie	115 (42,4)	54 (40,3)	169 (41,7)
Erstes Rezidiv mit einer Remissionsdauer von ≤ 12 Monaten	76 (28,0)	37 (27,6)	113 (27,9)
Zweites oder höheres Rezidiv	32 (11,8)	16 (11,9)	48 (11,9)
Rezidiv nach einer alloHSZT (wenn keines der oberen Kriterien zutrifft)	46 (17,0)	27 (20,1)	73 (18,0)
Keine der Kriterien zutreffend	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,5)
Vorherige alloHSZT, n (%)			
Ja	94 (34,7)	46 (34,3)	140 (34,6)

Charakteristika	Blinatumomab (N=271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)	Gesamt (N=405)
Nein	176 (64,9)	87 (64,9)	263 (64,9)
Unbekannt	1 (0,4)	1 (0,7)	2 (0,5)
Anzahl der vorherigen Salvage-Therapien, n (%)			
0	114 (42,1)	65 (48,5)	179 (44,2)
1	91 (33,6)	43 (32,1)	134 (33,1)
2	45 (16,6)	16 (11,9)	61 (15,1)
3	14 (5,2)	5 (3,7)	19 (4,7)
> 3	7 (2,6)	5 (3,7)	12 (3,0)
Ausgangswert der Blasten im Knochenmark nach Auswertung des Zentrallabors, n (%)			
≤ 5 %	10 (3,7)	8 (6,0)	18 (4,4)
> 5 % bis < 10 %	11 (4,1)	9 (6,7)	20 (4,9)
10 % bis < 50 %	52 (19,2)	19 (14,2)	71 (17,5)
≥ 50 %	170 (62,7)	93 (69,4)	263 (64,9)
Unbekannt	28 (10,3)	5 (3,7)	33 (8,1)
ECOG PS, n (%)			
0	96 (35,4)	52 (38,8)	148 (36,5)
1	134 (49,4)	61 (45,5)	195 (48,1)
2	41 (15,1)	20 (14,9)	61 (15,1)
> 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,2)
CD19 Status – n (%)			
Positiv	220 (81,2)	114 (85,1)	334 (82,5)
Partiell positiv	11 (4,1)	8 (6,0)	19 (4,7)
Schwach positiv	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (0,7)
Negativ	4 (1,5)	3 (2,2)	7 (1,7)
Nicht bestimmbar	11 (4,1)	5 (3,7)	16 (4,0)
Unbekannt	22 (8,1)	4 (3,0)	26 (6,4)
Ausgangswert der absoluten Leukozytenzahl (10 ⁹ /l)			
Median	3,03	3,52	3,19
Minimum; Maximum	0,03; 155,84	0,10; 130,86	0,03; 155,84
Ausgangswert der ANC (10 ⁹ /l)			
Median	1,2	1,5	1,4
Minimum; Maximum	0; 18	0; 20	0; 20
Ausgangswert der Thrombozytenzahl (10 ⁹ /l)			

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

Charakteristika	Blinatumomab (N=271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)	Gesamt (N=405)
Median	49,0	52,0	51,0
Minimum; Maximum	2; 454	6; 580	2; 580
Ausgangswert des Hämoglobins (g/l)			
Median	95,0	99,0	96,0
Minimum; Maximum	48; 167	64; 144	48; 167
<p>alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; g: Gramm; l: Liter; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie 00103310 (TOWER); PS: Performance Status; SD: Standardabweichung; ULN: oberen Grenze des Normalwerts</p> <p>Quelle: (Amgen 2016a)</p>			

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen aus der Studie MT103-205 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	5-15 µg/m ² /Tag pooled, FAS (N=70)	5-15 µg/m ² /Tag Phase I, FAS (N=26)	5-15 µg/m ² /Tag Phase II, FAS (N=44)
Studie MT103-205			
Demografische Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Männlich	47 (67,1)	15 (57,7)	32 (72,7)
Weiblich	23 (32,9)	11 (42,3)	12 (27,3)
Altersgruppen, n (%)			
1 Monat bis 2 Jahre	10 (14,3)	8 (30,8)	2 (4,5)
2 bis 12 Jahre	40 (57,1)	16 (61,5)	24 (54,5)
12 bis 18 Jahre	20 (28,6)	2 (7,7)	18 (40,9)
Ethnie, n (%)			
Weiß	55 (78,6)	22 (84,6)	33 (75,0)
Andere	8 (11,4)	3 (11,5)	5 (11,4)
Unbekannt	7 (10,0)	1 (3,9)	6 (13,6)
Geografische Region, n (%)			
Region 1: Europa	48 (68,6)	17 (65,4)	31 (70,5)
Region 2: Vereinigte Staaten von Amerika	22 (31,4)	9 (34,6)	13 (29,5)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Anzahl der vorherigen Rezidive, n (%)			
0	2 (2,9)	2 (7,7)	0 (0,0)

Charakteristika	5-15 µg/m ² /Tag pooled, FAS (N=70)	5-15 µg/m ² /Tag Phase I, FAS (N=26)	5-15 µg/m ² /Tag Phase II, FAS (N=44)
1	31 (44,3)	9 (34,6)	22 (50,0)
2	29 (41,4)	10 (38,5)	19 (43,2)
> 2	8 (11,4)	5 (19,2)	3 (6,8)
Vorherige alloHSZT, n (%)			
Ja	40 (57,1)	15 (57,7)	25 (56,8)
Nein	30 (42,9)	11 (42,3)	19 (43,2)
Anzahl der vorherigen Salvage-Therapien, n (%)			
0	8 (11,4)	6 (23,1)	2 (4,5)
1	41 (58,6)	7 (26,9)	34 (77,3)
2	18 (25,7)	12 (46,2)	6 (13,6)
> 2	3 (4,3)	1 (3,8)	2 (4,5)
Krankheitsstadium			
Keine vorherige alloHSZT, refraktär	22 (31,4)	7 (26,9)	15 (34,1)
Keine vorherige alloHSZT, ≥ 2 Rezidive	8 (11,4)	4 (15,4)	4 (9,1)
Vorherige alloHSZT, 1. Rezidiv	11 (15,7)	4 (15,4)	7 (15,9)
Vorherige alloHSZT, ≥ 2 Rezidive	29 (41,4)	11 (42,3)	18 (40,9)
Refraktär			
Primär refraktär	2 (2,9)	2 (7,7)	0 (0,0)
Refraktär, 1. Rezidiv, keine alloHSZT	20 (28,6)	5 (19,2)	15 (34,1)
Refraktär, 1. Rezidiv, alloHSZT	5 (7,1)	0 (0,0)	5 (11,4)
Refraktär, ≥ 2 Rezidive, keine alloHSZT	4 (5,7)	3 (11,5)	1 (2,3)
Refraktär, ≥ 2 Rezidive, alloHSZT	8 (11,4)	3 (11,5)	5 (11,4)
Subtypen der B-Vorläufer-ALL, n (%)			
C-ALL	37 (52,9)	10 (38,5)	27 (61,4)
Prä-B-ALL	24 (34,3)	11 (42,3)	13 (29,5)
Pro-B-ALL	8 (11,4)	5 (19,2)	3 (6,8)
Unbekannt	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,3)
Therapierelevante Zeitabschnitte (in Monaten)			
Seit letzter alloHSZT (Mittelwert)	13.24	12.43	13.73
Seit initialer Diagnose (Mittelwert)	38.96	31.84	43.18
Zwischen initialer Diagnose und erstem Rezidiv (Mittelwert)	22.35	16.77	24.64
Seit letztem Rezidiv (Mittelwert)	2.60	2.29	2.76
Zwischen letzter alloHSZT und nachfolgendem Rezidiv (Mittelwert)	11.09	10.05	11.67

Charakteristika	5-15 µg/m ² /Tag pooled, FAS (N=70)	5-15 µg/m ² /Tag Phase I, FAS (N=26)	5-15 µg/m ² /Tag Phase II, FAS (N=44)
Ausgangswert der Blasten im Knochenmark nach Auswertung des Zentrallabors, n (%)			
< 10 %	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
10 % bis < 25 %	3 (4,3)	1 (3,8)	2 (4,5)
25 % bis < 50 %	15 (21,4)	5 (19,2)	10 (22,7)
≥ 50 %	52 (74,3)	20 (76,9)	32 (72,7)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CD19 Status n (%)			
Positiv	69 (98,6)	—	—
Partiell positiv	0	—	—
Schwach positiv	0	—	—
Negativ	1 (1,4)	—	—
Nicht bestimmbar	0	—	—
Unbekannt	0	—	—
Ausgangswert der absoluten Leukozytenzahl (10 ⁹ /l)			
Median	2,67	1,87	3,49
Minimum; Maximum	0,0; 21,1	0,0; 11,7	0,1; 21,1
Ausgangswert der ANC (10 ⁹ /l)			
Median	1,29	0,84	1,64
Minimum; Maximum	0,0; 12,0	0,0; 6,4	0,0; 12,0
Ausgangswert der Thrombozytenzahl (10 ⁹ /l)			
Median	50,0	36,5	53,0
Minimum; Maximum	3; 558	8; 170	3; 558
Ausgangswert des Hämoglobins (g/l)			
Median	98,0	97,0	99,0
Minimum; Maximum	54; 150	65; 150	54; 148
<p>—: Charakteristika nicht erfasst; alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; g: Gramm; l: Liter; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie MT103-205; PS: Performance Status; SD: Standardabweichung; ULN: oberen Grenze des Normalwerts</p> <p>Quelle: (Amgen 2015b)</p>			

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

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

Studie 00103311 (TOWER)

Die Grundlage für den Evidenztransfer bildet die Evidenz für Blinatumomab in der erwachsenen Population, dargestellt mittels der Studie 00103311 (TOWER).

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

Blinatumomab wurde entsprechend der Fachinformation (Amgen 2019a) als kontinuierliche intravenöse Dauerinfusion über 28 Tage verabreicht mit einem anschließenden 14-tägigen behandlungsfreien Intervall pro Induktions- oder Konsolidierungszyklus. Nach maximal zwei Induktionszyklen, falls eine CR oder CRh erreicht wurde, konnte die Induktionsphase in der Studie durch drei Konsolidierungszyklen und ggf. weiteren Erhaltungszyklen fortgesetzt werden. Im ersten Zyklus betrug die Initialdosis an den ersten sieben Behandlungstagen 9 µg pro Tag. An den weiteren Behandlungstagen wurde auf die tägliche Zieldosis von 28 µg am Tag erhöht. Die Anwendung erfolgte im ersten Zyklus mindestens während der ersten neun Tage und in jedem weiteren Zyklus mindestens während der ersten zwei Tage im stationären Umfeld. Die weiteren Behandlungstage konnten im ambulanten Versorgungsbereich durchgeführt werden.

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

Die Primäranalyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS mit insgesamt 405 Patienten. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) erhoben. Die sekundären Endpunkte ergaben sich aus der therapielevanten CR, CRh oder CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen, aus der therapielevanten MRD-Remission sowie dem EFS. Darüber hinaus wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben, die auch Aussagen zur Morbidität erlauben. Die Morbidität wurde zusätzlich über das ALL-spezifische Messinstrument des ALLSS-Fragebogens erhoben. Des Weiteren wurden sicherheitsrelevante Endpunkte zur Untersuchung des Sicherheitsprofils

von Blinatumomab in der Studie 00103311 (TOWER) erfasst und ausgewertet. Die gewählten Endpunkte ermöglichen eine umfassende Beurteilung der patientenrelevanten Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 35 Absatz 1b SGB V (G-BA 2018b).

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

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

Der größte Anteil an Patienten war zum Zeitpunkt der Randomisierung refraktär zur Ersttherapie bzw. zur Salvage-Therapie (42,4 % vs. 40,3 %) oder hatte das erste Rezidiv nach einer ersten Remission, welche weniger als zwölf Monate angehalten hatte (28,0 % vs. 27,6 %). Nur ein sehr geringer Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatte zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Blastenanteil unter 5 % (3,7 % vs. 6,0 %). Mehr als die Hälfte der Patienten hatten einen Blastenanteil von 50 % oder höher (62,7 % vs. 69,4 %). Die Patienten wiesen zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bezüglich ihrer peripheren Blutwerte ähnliche Werte bei den Leukozyten ($3,03 \cdot 10^9/l$ vs. $3,52 \cdot 10^9/l$), eine leichte Neutropenie (ANC: $1,2 \cdot 10^9/l$ vs. $1,5 \cdot 10^9/l$), eine deutliche Anämie (Hämoglobinkonzentration: 95,0 g/l vs. 99,0 g/l) und eine ausgeprägte Thrombozytopenie auf (Thrombozytenanzahl $49,0 \cdot 10^9/l$ vs. $52,0 \cdot 10^9/l$).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Studiendesigns wurden in den Leitlinien keine eindeutigen Therapieempfehlungen für Patienten mit refraktärer und rezidivierender ALL publiziert (DGHO 2017; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2016). Folglich standen dem Prüfarzt für die Chemotherapie im Vergleichsarm vier verschiedene Therapieregime zur Verfügung. Diese zur Verfügung stehenden Wirkstoffe sind in der Indikation der Ph⁺ r/r B-Vorläufer-ALL nur eine Notfalllösung. Diese Variationsmöglichkeiten für den Arzt bei der Auswahl einer Chemotherapie im Vergleichsarm ermöglichten eine entsprechende Reaktion auf das vorangegangene Erstregime, die Salvage-Therapie oder spezielle Kontraindikationen beim Patienten. Die gewählten Therapieregime entsprechen den verbreiteten Therapieoptionen, die dem deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext entsprechen (DGHO 2018; Gökbuget et al. 2012b; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2018).

Zusammenfassend gewährt die Studie 00103311 (TOWER) eine eindeutige Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und ist somit einwandfrei geeignet, die Relevanz von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm zu beurteilen (G-BA 2017b).

Studie MT103-205

Die Studie MT103-205 ist eine offene, kombinierte, zweiteilige, multizentrische klinische Studie. Die Studie wurde in 26 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, den Niederlanden, Großbritannien und den USA durchgeführt. Den ersten Teil (Phase I) bildete eine Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und klinischen Aktivität von ansteigenden Dosierungen von Blinatumomab bei pädiatrischen Patienten mit B-Vorläufer-ALL. Der Phase II-Teil bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosis von Blinatumomab.

Patienten in der Studie MT103-205 erhielten Blinatumomab in Form einer intravenösen Dauerinfusion mit konstanter täglicher Flussrate über vier Wochen, gefolgt von zwei behandlungsfreien Wochen. An den ersten sieben Tagen des ersten Behandlungszyklus, bei einer Dosis-Anpassung und an den ersten beiden Tagen des zweiten Behandlungszyklus wurde Blinatumomab stationär verabreicht. Nachfolgend konnte die Behandlung ambulant fortgesetzt werden, sofern dies der behandelnde Prüfarzt als praktikabel erachtete. Ab dem dritten Behandlungszyklus konnte die Behandlung mit Blinatumomab über alle Behandlungstage ambulant erfolgen. Patienten in Phase I der Studie wurden entweder mit 5 µg/m²/Tag, 15 µg/m²/Tag, 5/15 µg/m²/Tag, 30 µg/m²/Tag, 15/30 µg/m²/Tag oder 60 µg/m²/Tag Blinatumomab behandelt. Alternative Dosierungen von 3,75 µg/m²/Tag, 10 µg/m²/Tag oder 45 µg/m²/Tag waren möglich. Alle Patienten in Phase II der Studie wurden mit der empfohlenen Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab aus Phase I behandelt.

Die Analyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS, das insgesamt 70 Patienten einschloss, die die empfohlene Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab in Phase I oder II erhielten. Als relevanter primärer Endpunkt wurde die Rate der kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab, mit Subkategorien der CR, die nach der Anzahl peripherer Blutzellen definiert sind, erhoben (vgl. Tabelle 4-29). Die relevanten

sekundären Endpunkte zur Mortalität ergaben sich aus dem Gesamtüberleben (OS) sowie hRFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte zur Morbidität erfassten die Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab und MRD-Remission. Zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab wurden sicherheitsrelevante Endpunkte ausgewertet. Die gewählten Endpunkte ermöglichen nicht nur eine umfassende Beurteilung der patientenrelevanten Zielgrößen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gemäß § 35 Absatz 1b SGB V (G-BA 2018b), sondern auch einen wissenschaftlich plausiblen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab für den Evidenztransfer.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika wurden für Phase I, Phase II und die gepoolte Population dargestellt. Der Anteil an männlichen Patienten war in den drei Gruppen höher (67,1 % bei pooled, 57,7 % bei Phase I und 72,7 % bei Phase II), was die Versorgungsrealität widerspiegelt, da Jungen insgesamt häufiger betroffen sind als Mädchen (Deutsches Kinderkrebsregister 2016). Die Altersgruppe von 12 bis 18 Jahren war in Phase II mit 40,9 % im Vergleich zu 28,6 % in der gepoolten Population sowie 7,7 % in Phase I am größten.

Die Anzahl der vorherigen Rezidive lag in der Studie MT103-205 über alle drei Gruppen hinweg vorwiegend bei 1 und 2. Auch die Anzahl der vorherigen Salvage-Therapien lag bei der gepoolten sowie der Phase II Population vorwiegend bei 1. In der Phase I Population hatten die Patienten überwiegend eine oder zwei vorherige Salvage-Therapien. In der Studie 00103311 (TOWER) hatte etwa ein Drittel der Studienpopulation ebenfalls eine vorherige Salvage-Therapie. Fast die Hälfte der Population hatte keine vorherige Salvage-Therapie. Mehr als die Hälfte der Patienten in der Studie MT103-205 hatten eine vorherige alloHSZT. In der Studie 00103311 (TOWER) hatten wiederum etwa ein Drittel der Patienten eine vorherige alloHSZT. Die Verteilung der Ausgangswerte der Blasten im Knochenmark war in allen drei Gruppen der Studie MT103-205 ähnlich. Der Großteil der Studienpopulation hatte einen Ausgangswert von ≥ 50 %. Damit sind die Ergebnisse bezüglich der Blasten im Knochenmark mit der Studie 00103311 (TOWER) vergleichbar. Auch waren die Mediane der ANC, des Hämoglobins sowie der Leukozyten- und Thrombozytenzahl zur Baseline über alle drei Gruppen der Studie MT103-205 hinweg vergleichbar. Die Mediane sind außerdem mit den Ergebnissen der Studie 00103311 (TOWER) vergleichbar. Damit ist insgesamt eine Vergleichbarkeit der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 hinsichtlich der Charakteristika der Studienpopulationen gegeben und eine grundlegende Voraussetzung für eine Extrapolation erfüllt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie MT103-205 belegt mit deren Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab wie beschrieben die Übertragbarkeit der Evidenz aus der Population Erwachsener auf die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 Jahr oder älter. Relevant für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Beteiligung von

10 Studienzentren in Deutschland, bei insgesamt 26 an der Studie teilnehmenden Zentren in Europa und USA (Amgen 2015a; Stackelberg et al. 2016). Der Prozentsatz aller Patienten, die einen weißen ethnischen Hintergrund hatten, war mit 87,3 % im 5/15 µg/m²/Tag FAS am höchsten. Ein hoher Anteil der Patienten in dieser Studie MT103-205 wurde in Europa behandelt, mit einem Gesamtanteil von 68,6 % der Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS.

Die bisherigen Therapieoptionen der pädiatrischen ALL versprechen zwar gute Erfolgschancen in der Erstbehandlung. Dagegen überleben allerdings nur etwa 25 bis 40 % der pädiatrischen Patienten mit einer rezidierten ALL trotz intensiver und zum Teil hochdosierter Chemotherapie sowie allogener HSZT. Damit unterscheidet sich die Heilungsrate nur unwesentlich von der bei Erwachsenen (Bartram et al. 2012; Yiallourous 2018). Diese Behandlungsergebnisse werden durch bisher sehr aggressive Therapiemaßnahmen erzielt, die durch akute Nebenwirkungen sowie Langzeitfolgen aufgrund von Therapietoxizität das weitere Leben der jungen Patienten sehr stark beeinträchtigen können. Seit wenigen Monaten ist auch Tisagenlecleucel (Kymriah®), eine so genannte CAR-T-Zell-Therapie, zur Behandlung einer B-Zell-ALL, die refraktär ist, bei Rezidiv nach Transplantation oder bei zweitem oder späterem Rezidiv bei Patienten im Alter bis 25 Jahren zugelassen (EC 2018). Bei der CAR-T-Zell-Therapie – CAR steht für Chimeric Antigen Receptor – handelt es sich um eine neuartige Krebsimmuntherapie, bei der gentechnologisch veränderte, patienteneigene T-Zellen mit synthetischen antigenspezifischen Rezeptoren zur Anwendung kommen.

Die Behandlung eines pädiatrischen Patienten mit ALL erfolgt gemäß der Leitlinie in mehreren Therapieabschnitten, die sich in der Dauer, der eingesetzten Medikamentenkombination, der Intensität und der Zielsetzung unterscheiden. Die Behandlung in den einzelnen Therapieabschnitten orientiert sich am jeweiligen Therapieprotokoll nach ärztlicher Maßgabe (GPOH 2016).

Zusammenfassend gewährt neben der Studie 00103311 (TOWER) die Studie MT103-205 eine eindeutige Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Sie ist somit auch einwandfrei geeignet, die Relevanz von Blinatumomab in der pädiatrischen Population zu beurteilen. Auch die Vergleichbarkeit der beiden Studien als Voraussetzung für eine Extrapolation ist gegeben.

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 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung				Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung			
00103311 (TOWER)	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig	
MT103-205	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nein	Nein	Ja	Ja	Nicht zutreffend	
Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)								

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie 00103311 (TOWER) wird als niedrig eingestuft. Sie entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2018b). Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da die betrachteten Endpunkte hinsichtlich ihres Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch die behandelnde Person noch durch den Patienten zu erwarten ist. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben. Die Analyse erfolgte gemäß dem Intention-to-treat (ITT-)Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Die Studie MT103-205 ist eine offene, einarmige Studie mit Blinatumomab als Studienmedikation. Das Verzerrungspotenzial wird für einarmige Studien grundsätzlich nicht bewertet.

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 4-31: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – klinische Studien in weiteren Untersuchungen

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
Gesamtüberleben (OS)	<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 			
<i>Ereignisfreies Überleben (EFS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) 	<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) 		
<i>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • MT103-205 	<ul style="list-style-type: none"> • MT103-205 		
Rate der kompletten Remission ^{a,b} innerhalb von zwei Behandlungszyklen		<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 		
<i>Rate der CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen</i>		<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 		
<i>Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen</i>		<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 		
MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen		<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 		
<i>Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen</i>		<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205 		
Sicherheitsrelevante Endpunkte				<ul style="list-style-type: none"> • 00103311 (TOWER) • MT103-205

a: In der Studie 00103311 (TOWER) ist die komplette Remission definiert als die Kombination komplette Remission (CR) / CR mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) / CR mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRi)

b: In der Studie MT103-205 ist die komplette Remission definiert als M1 Knochenmark (< 5 % Blasten im Knochenmark) sowie kein Nachweis zirkulierender Blasten oder einer extra-medullären Erkrankung. Sie wird anhand des peripheren Blutbildes in drei Subkategorien unterteilt mit:

- vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes, definiert als Thrombozyten > 100.000 pro Mikroliter (µl) und absolute Neutrophilen (ANC) > 1.000 pro µl.
- unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes, definiert als Thrombozyten > 50.000 pro µl und ≤ 100.000 pro µl und ANC > 500 pro µl und ≤ 1.000 pro µl.
- unzureichender Erholung des peripheren Blutbildes, definiert als Thrombozyten ≤ 50.000 pro µl und ANC ≤ 500 pro µl

alloHSZT: Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; CR: Komplette Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; 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 2015b, 2016a)

4.3.2.3.1 Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung.</p> <p>Das OS wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Analysen bezogen sich auf alle randomisierten Patienten im Full-Analysis-Set (FAS). Die Kaplan-Meier-(KM)-Methode wurde angewendet. Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich des OS bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde.</p> <p>Unterstützender Endpunkt: <u>Ereignisfreies Überleben (EFS)</u> ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat, nach Erreichen einer CR / CRh / CRi. Patienten, die innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen keine CR / CRh / CRi erreichen konnten, wurden als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag zugeordnet. Überlebende und rezidivfreie Patienten wurden am Tag ihrer letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert.</p>
MT103-205	<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 5/15 µg/m²/Tag Full-Analysis-Set (FAS). Das 5/15 µg/m²/Tag FAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab mit der empfohlenen Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag erhielten. Das FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem Intent-to-treat (ITT)-Prinzip überein. Die KM-Methode wurde angewendet.</p> <p>Unterstützender Endpunkt: <u>Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)</u> ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt des Erreichens einer kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab bis zum frühesten Eintreten eines Ereignisses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologisches bzw. extra-medulläres Rezidiv, definiert als Nachweis von > 25 % Leukämiezellen im Knochenmark der Patienten, oder • Tod jeglicher Ursache. <p>Die Patienten, die eine komplette Remission erreichten, wurden in der Analyse als unter Risiko für ein Ereignis betrachtet. Patienten ohne dokumentiertes hämatologisches bzw. extramedulläres Rezidiv oder Patienten, die noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten hämatologischen Untersuchung oder zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung, die eine Remission bestätigte, zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; EFS: Ereignisfreies Überleben; FAS: Full-Analysis-Set; hRFS: hämatologisches rezidivfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben (OS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MT103-205	—	Nein	Ja	Ja	Ja	—

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2018b). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des OS, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Da es sich bei der Studie MT103-205 um eine einarmige 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.

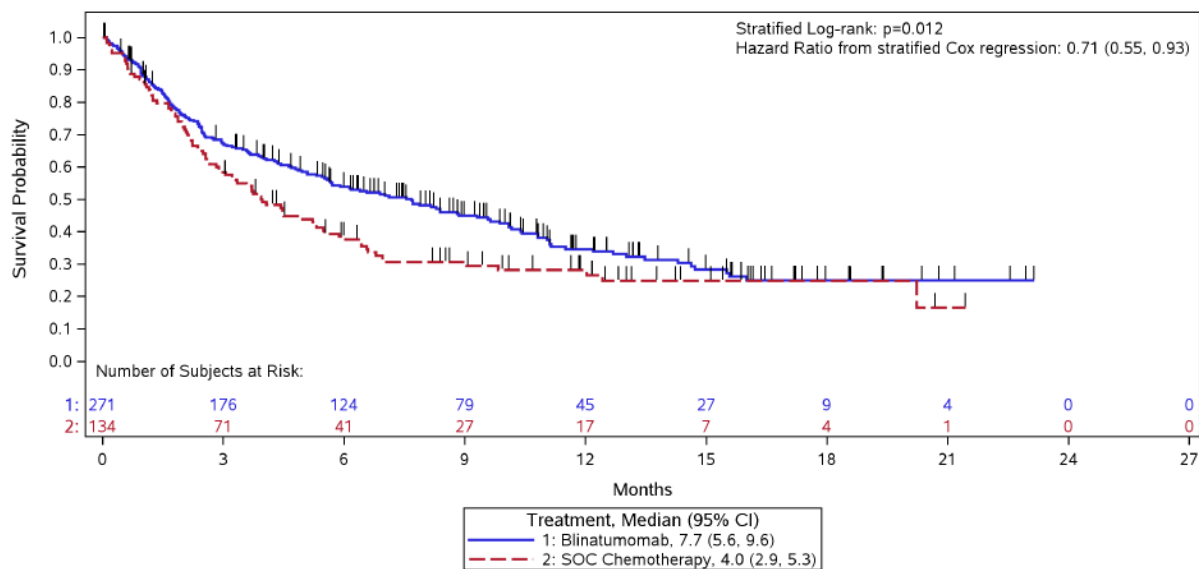
Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts OS einschließlich unterstützender Subkategorie in der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 dargestellt.

Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) anhand des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) aus der Studie 00103311 (TOWER) im Rahmen des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen

Gesamtüberleben (OS)		
Parameter	Blinatumomab (N=271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)
Ereignisfrei - n (%)	107 (39,5)	47 (35,1)
Lebend zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung	93 (34,3)	33 (24,6)
Widerruf der Einwilligungserklärung	10 (3,7)	13 (9,7)
Lost-to-follow-up	1 (0,4)	0 (0,0)
Entscheidung des Sponsors	3 (1,1)	1 (0,7)
Ereignis: Tod jeglicher Ursache - n (%)	164 (60,5)	87 (64,9)
Medianes OS (Monat) ^{a, b} [95 %-KI]	7,7 [5,6; 9,6]	4,0 [2,9; 5,3]
Min / Max (Monat) ^{a, b}	0,1 / 16,0	0,1 / 20,2
HR ^e [95 %-KI]	0,71 [0,55; 0,93]	
Stratifizierter Log-Rank Test ^c		
Normalscore ^d	-17,49	
p-Wert	0,012	
Ereignisfreies Überleben (EFS)		
Ereignisfrei ^f : Überlebend und rezidivfrei – n (%)	62 (22,9)	15 (11,2)
Ereignisse - n (%)	209 (77,1)	119 (88,8)
Keine CR / CRh / CRi	152 (56,1)	101 (75,4)
Rezidiv	31 (11,4)	8 (6,0)
Progressive Erkrankung	6 (2,2)	1 (0,7)
Extramedulläres Rezidiv	2 (0,7)	0 (0,0)
Tod jeglicher Ursache	18 (6,6)	9 (6,7)
Medianes EFS (Monat) ^{a, b} [95 %-KI]	0,0 [n.b.; n.b.]	0,0 [n.b.; n.b.]
Min / Max (Monat) ^{a, b}	0,0 / 22,6	0,0 / 20,2
HR ^e [95 %-KI]	0,55 [0,43; 0,71]	
Stratifizierter Log-Rank Test ^c		
Normalscore ^d	-22,92	

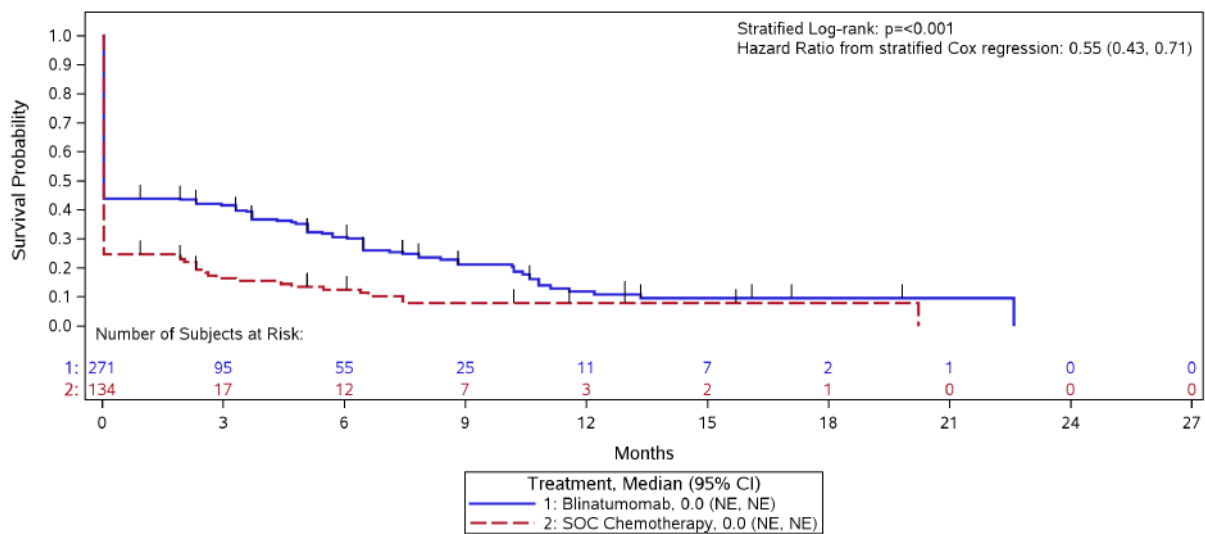
Gesamtüberleben (OS)		
Parameter	Blinatumomab (N=271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=134)
p-Wert	< 0,001	
<p>a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / Zensierung, dividiert durch 30,5. b: Basierend auf der KM-Methode. c: Stratifikationsfaktoren sind: Alter (< 35 vs. ≥ 35), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) sowie vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). d: Ein Normalscore < 0 deutet auf weniger zu erwartende Ereignisse für Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm und daher eine längere Überlebensdauer hin. e: Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). f: Überlebende und rezidivfreie Patienten wurden am Tag ihrer letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert. alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; n.b.: nicht bestimmbar Quelle: (Amgen 2016a)</p>		



A censored subject is indicated by a Vertical Bar |.

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im FAS der Studie 00103311 (TOWER)

Quelle: (Amgen 2016a)



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

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve des EFS bei Patienten im FAS der Studie 00103311 (TOWER)

Quelle: (Amgen 2016a)

Der Behandlungseffekt von Blinatumomab bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) wird primär anhand der Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER), die als Grundlage für den Evidenztransfer herangezogen wurde, bewertet. Blinatumomab zeigte im Vergleich zu den Salvage-Chemotherapien eine Überlegenheit hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens. Insgesamt waren 60,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, und 64,9 % der Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, verstorben (Tod jeglicher Ursache). Das mediane OS lag im Blinatumomab-Arm bei 7,7 Monaten (95 %-KI [5,6; 9,6]), welches statistisch signifikant länger gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm war (4,0 Monate; 95 %-KI [2,9; 5,3]) ($p=0,012$, vgl. Tabelle 4-34, Abbildung 4-6). Zudem zeigte Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 % ($HR=0,71$; 95 %-KI [0,55; 0,93], vgl. Tabelle 4-34, Abbildung 4-6).

Der unterstützende Endpunkt EFS wurde herangezogen, um die Robustheit der Analyse zu überprüfen. Blinatumomab zeigte beim EFS gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für ein Ereignis um 45 % ($HR=0,55$; 95 %-KI [0,43; 0,71], vgl. Tabelle 4-34, Abbildung 4-7). Entsprechend der Empfehlung der EMA (EMA 2016b) wurden Patienten, die innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen keine komplette Remission (CR / CRh / CRi) erreichen konnten, als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag (entspricht Monat 0) zugeordnet (vgl. Tabelle 4-34, Abbildung 4-7). Dabei haben deutlich mehr Patienten unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm keine komplette Remission innerhalb der ersten zwei Zyklen erreicht (75,4 %), im Vergleich zu Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden (56,1 %). Des Weiteren war der Anteil der Patienten, die zum Ende der Beobachtungszeit noch am Leben waren und in dieser Zeit nach Erreichen einer kompletten Remission kein weiteres Rezidiv erlitten, unter Therapie mit

Blinatumomab mit 22,9 % mehr als doppelt so hoch wie unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm (11,2 %). Die Rate des EFS nach sechs Monaten betrug unter Blinatumomab 30,7 % (95 %-KI [25,0 %; 36,5 %]) gegenüber 12,5 % (95 %-KI [7,2 %; 19,2 %]) unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Somit sind die Ergebnisse des unterstützenden Endpunkts EFS konsistent zu dem Ergebnis des OS.

Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) anhand des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) im Rahmen des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen

Gesamtüberleben (OS)		
Parameter	Studie 00103311 (TOWER) Blinatumumab Erwachsene	Studie MT103-205^e Pädiatrie
Ereignisfrei ^a : n/N ^{b,c} , (%)	107/271 (39,5)	22/70 (31,4)
Ereignis: n/N ^{b,c} , (%) Tod jeglicher Ursache	164/271 (60,5)	48/70 (68,6)
KM-Schätzer		
Median (Monate) ^d [95 %-KI]	7,7 [5,6; 9,6]	7,5 [4,0; 11,8]
Min / Max ^d (Monate)	0,1 / 16,0	0,2 / 24,4
<p>a: Ereignisfrei ist in der Studie MT103-205 definiert als lebend zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung oder Lost-to-follow-up. b: Anzahl der randomisierten Patienten im FAS der Studie 00103311 (TOWER). c: Anzahl der Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS der Studie MT103-205. d: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / Zensierung, dividiert durch 30,5. e: Bis zum Datenschnitt der finalen Analysen (24.06.2016). FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS in der Studie 00103311 (TOWER) bzw. 5/15 µg/m²/Tag FAS in der Studie MT103-205; OS: Gesamtüberleben Quelle: (Amgen 2016a, 2016b)</p>		

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) anhand der deskriptiven Analyse der Studie MT103-205 – weitere Untersuchungen

Gesamtüberleben (OS)		
Parameter	Studie MT103-205	
	Datenschnitt 12.01.2015	Datenschnitt 24.06.2016
Ereignisfrei ^a : n/N ^b , (%)	27/70 (38,6)	22/70 (31,4)
Ereignis: n/N ^b , (%) Tod jeglicher Ursache	43/70 (61,4)	48/70 (68,6)
KM-Schätzer Median (Monate) ^c [95 %-KI] Min / Max ^c (Monate)	7,5 [4,0; 11,8] 0,2 / 19,4	7,5 [4,0; 11,8] 0,2 / 24,4
Hämatologisches rezidivfreies Überleben (hRFS)		
Ereignisfrei ^d : n/N ^e , (%)	7/27 (25,9)	5/27 (18,5)
Ereignis: n/N ^e , (%) Tod jeglicher Ursache Hämatologisches bzw. extramedulläres Rezidiv	7/27 (25,9) 13/27 (48,1)	7/27 (25,9) 15/27 (55,6)
KM-Schätzer Median (Monate) ^c [95 %-KI] Min / Max ^c (Monate)	4,4 [2,3; 12,1] 0,5 / 16,4	4,4 [2,3; 7,6] 0,5 / 23,9
<p>a: Ereignisfrei ist in der Studie MT103-205 definiert als lebend zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung oder Lost-to-follow-up. b: Anzahl der randomisierten Patienten im FAS der Studie MT103-205. c: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / Zensierung, dividiert durch 30,5. d: Ereignisfrei ist in der Studie MT103-205 definiert als ohne dokumentiertes hämatologisches bzw. extramedulläres Rezidiv oder lebend zum Zeitpunkt der letzten hämatologischen Untersuchung oder zum Zeitpunkt letzten Nachuntersuchung. e: Anzahl der randomisierten Patienten im FAS der Studie MT103-205, die für den unterstützenden Endpunkt hRFS berücksichtigt wurden. FAS: Full-Analysis-Set; hRFS: hämatologisches rezidivfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS; OS: Gesamtüberleben Quelle: (Amgen 2015b, 2016b)</p>		

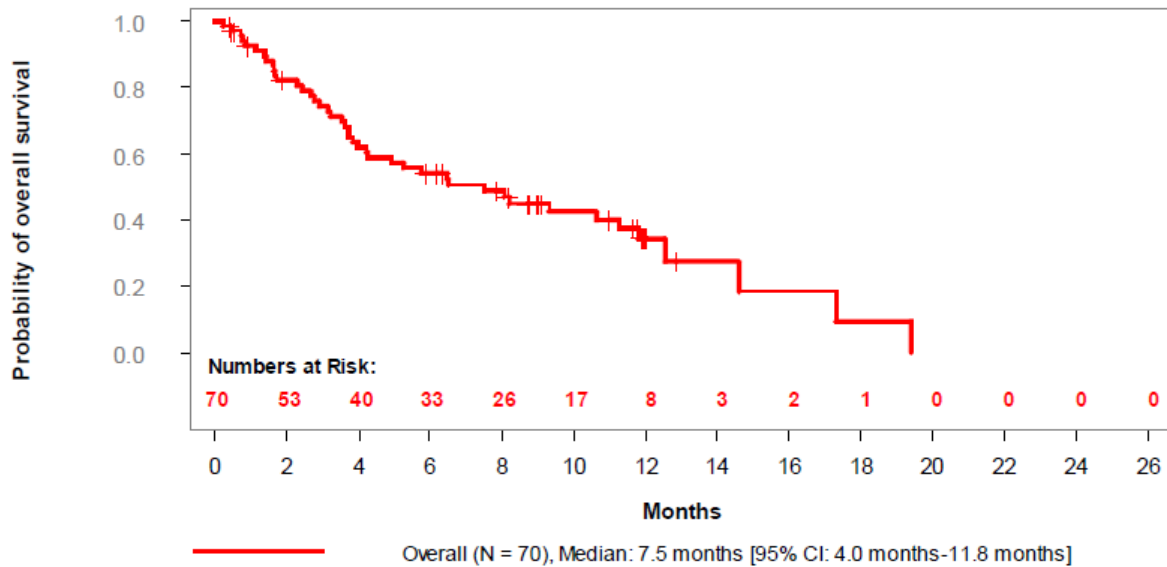


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS der Studie MT103-205 (Datenschnitt 12.01.2015)

Quelle: (Amgen 2016b)

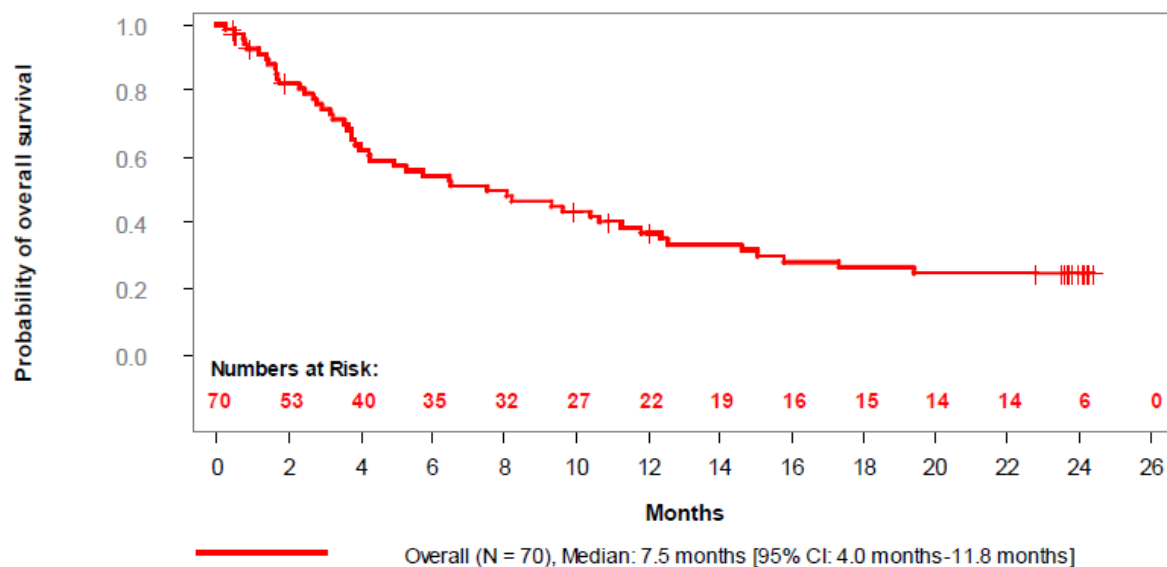


Abbildung 4-9 Kaplan-Meier-Kurve des OS bei Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS der Studie MT103-205 (Datenschnitt 24.06.2016)

Quelle: (Amgen 2016b)

In der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 waren bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung unter Behandlung mit Blinatumomab 68,6 % der Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS verstorben (Tod jeglicher Ursache). Vierzehn (20,0%) Patienten waren zum Zeitpunkt des finalen Follow-ups nach 24 Monaten noch am Leben. Weitere acht (11,4%) Patienten waren zu dem Zeitpunkt, als sie die Studie beendeten, am Leben, hatten jedoch ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen oder konnten nicht mehr nachverfolgt

werden (lost-to-follow-up). Somit waren 22 (31,4%) von 70 Patienten, die mit der empfohlenen Phase-2-Dosis behandelt wurden, bei ihrem letzten Follow-up-Besuch noch am Leben (Gore et al. 2018). Das mediane OS lag bei 7,5 Monaten (95 %-KI [4,0; 11,8]) (vgl. Tabelle 4-36).

Aus der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) für die Population Erwachsener und der Studie MT103-205 für die pädiatrische Population wird deutlich, dass gleichgerichtete klinische Effekte von Blinatumomab für den Endpunkt OS in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen. Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener ist somit für den Endpunkt OS nachgewiesen. Die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für den Endpunkt OS sind auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

In der Studie MT103-205 waren die Ergebnisse für den Endpunkt OS zu dem Datenschnitt vom 12.01.2015 und zu dem Datenschnitt vom 24.06.2016 konsistent (vgl. Tabelle 4-36). Ebenfalls ist der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS zu beiden Datenschnitten vergleichbar (Abbildung 4-8, Abbildung 4-9). Wie auch in der Studie 00103311 (TOWER) wurde mit hRFS ein unterstützender Endpunkt herangezogen, um die Robustheit der deskriptiven Analyse zu überprüfen. Auch die Ergebnisse für den unterstützenden Endpunkt hRFS waren zu beiden Datenschnitten konsistent (vgl. Tabelle 4-36). Die Kaplan-Meier-Kurven für hRFS waren vergleichbar (Abbildung 4-10, Abbildung 4-11).

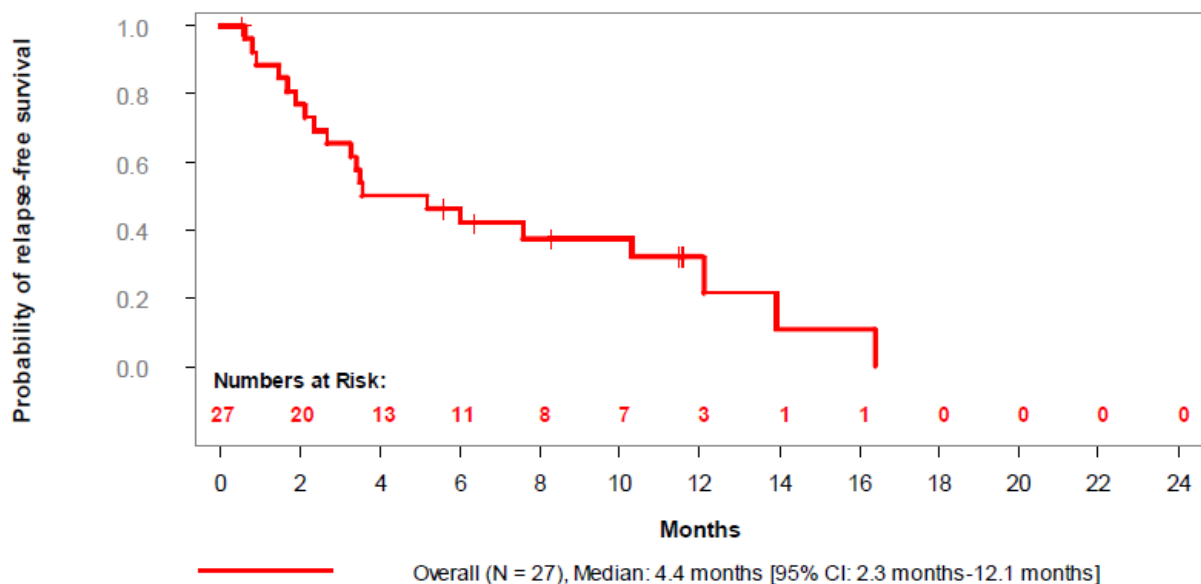


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve des hRFS bei Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS der Studie MT103-205 (Datenschnitt 12.01.2015)

Quelle: (Amgen 2016b)

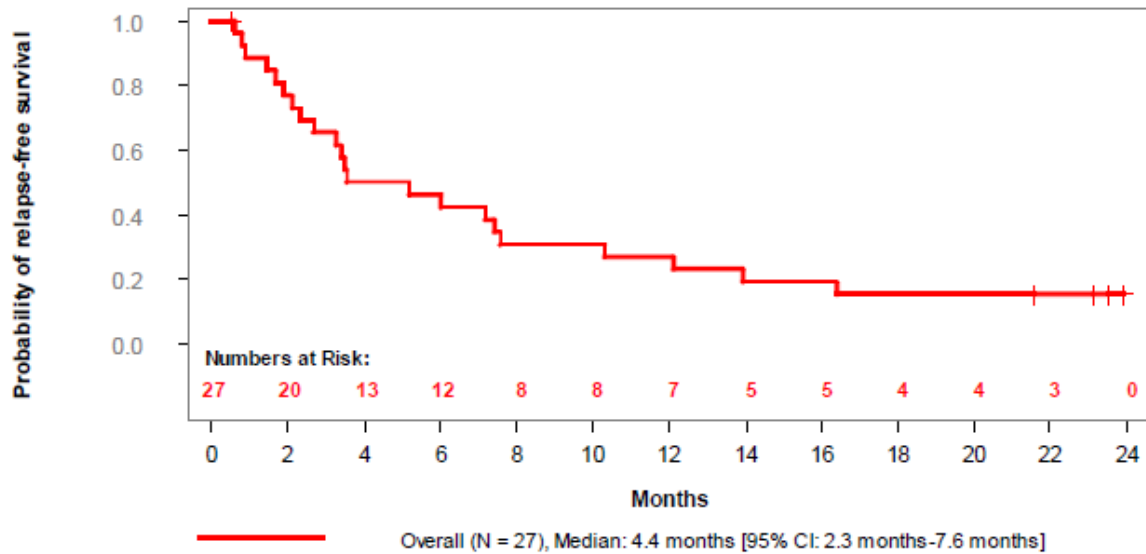


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve des hRFS bei Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS der Studie MT103-205 (Datenschnitt 24.06.2016)

Quelle: (Amgen 2016b)

Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) anhand von Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Endpunkte OS und EFS bzw. hRFS sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Amgen 2016a, 2016b, 2018a).

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>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich zum einen bei der Studie 00103311 (TOWER) um eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie mit Erwachsenen (Amgen 2016a) und zum anderen bei der Studie MT103-205 um eine einarmige, multizentrische, offene Phase I/II Studie mit einer pädiatrischen Population (Amgen 2016b) handelt. Die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse sind somit nicht gegeben.

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

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.

4.3.2.3.2 Rate der kompletten 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 4-37: Operationalisierung des Endpunkts kompletten Remission – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Anteil an Patienten, die eine CR, CRh oder CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreicht haben.</p> <p>Definition:</p> <p><u>CR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten > 100.000 pro Mikroliter (μl) und ○ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) > 1.000 pro μl <p><u>CRh:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Partielle Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten > 50.000 pro μl und ○ ANC > 500 pro μl <p><u>CRi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten > 100.000 pro μl oder ○ ANC > 1.000 pro μl <p>Patienten, die sowohl die Kriterien für CRh als auch für CRi erfüllten, wurden den Patienten mit CRh zugeordnet. Wenn die Kriterien für CRi und blastenfreies Knochenmark (definiert als $\leq 5\%$ Blasten im peripheren Blutbild) von Patienten erfüllt wurden, wurden diese Patienten CRi zugeordnet. Aufgrund dieser Festlegungen werden Überschneidungen zwischen den verschiedenen Kategorien der kompletten Remission vermieden.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts Rate der CR / CRh / CRi wurde durch eine Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes am Ende jedes Behandlungszyklus durchgeführt. Bei Hinweisen auf extramedulläre Läsionen wurden diese nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al. 2007) ausgewertet und mit einem hämatologischen Rückfall gleichgesetzt.</p>

	<p>Zum Vergleich zwischen Blinatumomab und Chemotherapie im Vergleichsarm wurden als Effektschätzer Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde der p-Wert mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet.</p> <p>Die Analysen bezogen sich auf alle randomisierten Patienten im FAS.</p>
MT103-205	<p>Anteil an Patienten, die eine komplette Remission mit vollständiger, unvollständiger oder unzureichender Wiederherstellung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreicht haben.</p> <p><u>Definition:</u></p> <p><u>CR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5 % Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten > 100.000 pro Mikroliter (µl) und ○ ANC > 1.000 pro µl <p><u>CRh:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5 % Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Partielle Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten > 50.000 pro µl, aber ≤ 100.000 pro µl und ○ ANC > 500 pro µl, aber ≤ 1000 pro µl <p><u>Komplette Remission mit unzureichender Wiederherstellung des peripheren Blutbildes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5 % Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Unzureichende Wiederherstellung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten < 50.000 pro µl und ○ ANC ≤ 500 pro µl <p>Die Analyse des Endpunkts Rate der CR wurde durch eine Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes am Ende jedes Behandlungszyklus (Tag 29 bis Tag 42) durchgeführt.</p> <p>Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS. Das 5/15 µg/m²/Tag FAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab mit der empfohlenen Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag erhielten. Das FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein.</p>
	<p>CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; µl: Mikroliter; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)</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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für komplette Remission (CR / CRh / CRi) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MT103-205	—	Nein	Ja	Ja	Ja	—

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2018b). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des CR / CRh / CRi, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Da es sich bei der Studie MT103-205 um eine einarmige 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 komplette Remission einschließlich einzelner Komponenten in der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 dargestellt.

Ergebnisse für komplette Remission anhand des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für komplette Remission (CR / CRh / CRi) aus der Studie 00103311 (TOWER) im Rahmen des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen

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

In der Studie 00103311 (TOWER) erreichten innerhalb von zwei Behandlungszyklen Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine komplette Remission (43,9 %) als Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (24,6 %) (RR=1,78; 95 %-KI [1,29; 2,47]; p < 0,001) (Tabelle 4-39).

Der Vorteil von Blinatumomab in der Studie 00103311 (TOWER) spiegelt sich auch in der Dauer der CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes wieder. Die Dauer der Remission von Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden und dabei ein Ansprechen erzielten, betrug im Median 7,3 Monate, während Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden und ein Ansprechen erzielten, nur 4,6 Monate rezidivfrei blieben (Amgen 2016b). Somit zeigt Blinatumomab nicht nur einen Vorteil, um das Therapieziel einer kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen zu erreichen, sondern auch die Nachhaltigkeit des Ansprechens (Dauer der kompletten Remission).

Ergebnisse für komplette Remission anhand des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-40: Ergebnisse für komplette Remission im Rahmen des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen

Komplette Remission		
Parameter	Studie 00103311 (TOWER) Blinatumomab Erwachsene	Studie MT103-205^e Pädiatrie
Rate der kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen ^a , n/N ^{b,c} (%) [95 %-KI] ^d	119/271 (43,9) [37,9; 50,0]	27/70 (38,6) [27,2; 51,0]
Rate der CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen, n/N ^{b,c} (%) [95 %-KI] ^d	91/271 (33,6) [28,0; 39,5]	12/70 (17,1) [9,2; 28,0]
<p>a: in der Studie 00103311 (TOWER): CR/CRh/CRi; in der Studie MT103-205: CR/CRh b: Anzahl der randomisierten Patienten im FAS der Studie 00103311 (TOWER). c: Anzahl der Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS der Studie MT103-205. d: Das exakte KI wurde mithilfe der Binomialverteilung ermittelt. e: Bis zum Datenschnitt der finalen Analysen (24.06.2016). FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS in der Studie 00103311 (TOWER) bzw. 5/15 µg/m²/Tag FAS in der Studie MT103-205 Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)</p>		

Aus der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse der Studie MT103-205 für die pädiatrische Population und der Studie 00103311 (TOWER) für die Population Erwachsener wird deutlich, dass gleichgerichtete klinische Effekte von Blinatumomab für den Endpunkt komplette Remission in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen (vgl. Tabelle 4-40). In der Studie 00103311 (TOWER) wurde für die komplette Remission eine Rate von 43,9 % festgestellt und in der Studie MT103-205 eine Rate von 38,6 %. Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener ist somit für den Endpunkt komplette Remission gegeben. Die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für den Endpunkt Rate der CR sind auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

Vor Durchführung einer alloHSZT wird eine komplette Remission angestrebt. Bei Studienbeginn war kein Patient für eine Stammzelltransplantation geeignet, da die Erkrankung rezidiert bzw. refraktär war. Durch den höheren Anteil der Patienten, die mit Blinatumomab im Vergleich zu bisherigen Salvage-Chemotherapien eine komplette Remission erreichen, ist es möglich, mehr Patienten die Chance auf eine alloHSZT und damit ein Langzeitüberleben zu ermöglichen („bridge to transplant“) (Stein et al. 2014).

Ergebnisse für die komplette Remission anhand von Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts komplette Remission sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Amgen 2016a, 2016b, 2018a).

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

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>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich zum einen bei der Studie 00103311 (TOWER) um eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie mit Erwachsenen (Amgen 2016a) und zum anderen bei der Studie MT103-205 um eine einarmige, multizentrische, offene Phase I/II Studie mit einer pädiatrischen Population (Amgen 2016b) handelt. Die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse sind somit nicht gegeben.

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 MRD-Remissionsrate – 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 4-41: Operationalisierung des Endpunkts MRD-Remission – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Die MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen wurde bestimmt durch eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter 10^{-4} (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze $< 10^{-4}$ wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert.</p> <p>Patienten mit fehlenden post-baseline Erkrankungsbeurteilungen wurden so betrachtet, als hätten sie keine MRD-Remission erreicht.</p> <p>Die MRD-Remissionsrate wurde mittels der PCR-Analyse oder Durchflusszytometrie in einem Zentrallabor bestimmt. Die Auswertung des Endpunkts wurde von einem unabhängigen DMC geprüft.</p> <p>Zum Vergleich zwischen Blinatumomab und der Chemotherapie im Vergleichsarm wurden als Effektschätzer RD, RR und OR jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde der p-Wert mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, der nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet. Die Analysen bezogen sich auf alle randomisierten Patienten im FAS.</p> <p>Unterstützender Endpunkt: <u>Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen:</u> keine nachweisbaren leukämischen Zellen durch die PCR oder Durchflusszytometrie.</p>
MT103-205	<p>In der Studie MT103-205 wurde die MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen analog zur Studie 00103311 (TOWER) bestimmt durch eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter 10^{-4} (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Bestimmung der MRD-Remissionsrate wurde mithilfe einer PCR oder einer Durchflusszytometrie durchgeführt.</p> <p>Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ FAS. Das 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ FAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab mit der empfohlenen Dosierung von 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ erhielten. Das FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein.</p> <p>Unterstützender Endpunkt: <u>Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen:</u> keine nachweisbaren leukämischen Zellen durch die PCR oder Durchflusszytometrie.</p>
<p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; DMC: Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; OR: Odds Ratio; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)</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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Minimale Resterkrankung (MRD) Remission in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MT103-205	—	Nein	Ja	Ja	Ja	—

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2018b). Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRD-Remission als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der MRD, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Da es sich bei der Studie MT103-205 um eine einarmige 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 MRD-Remission einschließlich unterstützender Subkategorie in der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 dargestellt.

Ergebnisse für die MRD-Remission anhand des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die MRD-Remission aus der Studie 00103311 (TOWER) im Rahmen des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen

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

In der Studie 00103311 (TOWER) erreichten innerhalb von zwei Behandlungszyklen Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, mehr als doppelt so häufig eine MRD-Remission (29,9 %) wie Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (14,2 %) (RR=2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Blinatumomab wurde durch das Erreichen einer kompletten MRD-Remission und somit einer Remission unterhalb der Nachweisgrenze der gewählten Analysemethode, bestätigt (RR=2,64; 95 %-KI [1,48; 4,71]; $p < 0,001$). Die Bestimmung der MRD bietet eine präzise und exakte Analysemethode und wird im klinischen Alltag unterstützend und für eine tiefere Evaluierung zusätzlich zur hämatologischen Bestimmung der kompletten Remission angewendet. Die Ergebnisse zeigen zudem, dass bereits eine CR / CRh / CRi eine gute Prognosemöglichkeit für eine MRD-Negativität bei einer Behandlung mit Blinatumomab bietet (Amgen 2016a). Innerhalb der Gruppe der Responder (mit CR / CRh / CRi) erreichten 76,3 % bzw. 48,5 % der Patienten unter Blinatumomab bzw. Chemotherapie eine MRD-Negativität (Amgen 2016a; Kantarjian et al. 2017) (Tabelle 4-43).

Ergebnisse für die MRD-Remission anhand des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die MRD-Remission im Rahmen des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen

Minimale Resterkrankung (MRD) Remission		
Parameter	Studie 00103311 (TOWER) Blinatumomab Erwachsene	Studie MT103-205 Pädiatrie
MRD-Remissionsrate ^a innerhalb von zwei Behandlungszyklen, n/N ^{b,c} , (%) [95 %-KI] ^c	81/271 (29,9) [24,5; 35,7]	15/70 (21,4) [12,5; 32,9]
Komplette MRD-Remissionsrate ^d innerhalb von zwei Behandlungszyklen, n/N ^{b,c} , (%) [95 %-KI] ^c	64/271 (23,6) [18,7; 29,1]	15/70 (21,4) [12,5; 32,9]
a: Definiert als MRD-Remissionsrate unter 10 ⁻⁴ innerhalb von zwei Behandlungszyklen, gemessen mittels PCR oder Durchflusszytometrie. b: Anzahl der randomisierten Patienten im FAS der Studie 00103311 (TOWER). c: Anzahl der Patienten im 5/15 µg/m ² /Tag FAS der Studie MT103-205. d: Definiert als MRD-Remissionsrate unterhalb der Nachweisgrenze gemessen durch PCR oder Durchflusszytometrie. KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS in der Studie 00103311 (TOWER) bzw. 5/15 µg/m ² /Tag FAS in der Studie MT103-205; PCR: Polymerase-Kettenreaktion Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)		

In der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 war der Anteil der Patienten, der innerhalb von zwei Behandlungszyklen eine MRD- und komplette MRD-Remission erreicht hat, mit 21,4 % vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie 00103311 (TOWER) (vgl. Tabelle 4-44).

Aus der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse der Studie MT103-205 für die pädiatrische Population und der Studie 00103311 (TOWER) für die Population Erwachsener wird deutlich, dass gleichgerichtete klinische Effekte von Blinatumomab für den Endpunkt MRD-Remission in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen. Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener ist somit für den Endpunkt MRD-Remission gegeben. Die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für den Endpunkt MRD-Remission sind auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

Ergebnisse für die MRD-Remission anhand von Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts MRD-Remission sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Amgen 2016a, 2016b, 2018a).

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

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

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>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich zum einen bei der Studie 00103311 (TOWER) um eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offenen Phase III Studie mit Erwachsenen (Amgen 2016a) und zum anderen bei der Studie MT103-205 um eine einarmige, multizentrische, offene Phase I/II Studie mit einer pädiatrischen Population (Amgen 2016b) handelt. Die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse sind somit nicht gegeben.

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.

4.3.2.3.3.4 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 4-45: Operationalisierung der sicherheitsrelevanten Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE nach Therapiebeginn. UE wurden entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 erfasst.</p> <p>Folgende Inzidenzen wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach Therapiebeginn • UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn • SUE nach Therapiebeginn • Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn • Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn • UE von besonderem Interesse (basierend auf der Fachinformation (Amgen 2019b) und therapiespezifische UE) nach Therapiebeginn <ul style="list-style-type: none"> ○ Neurologische Ereignisse ○ Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS) ○ Infusionsreaktionen ○ Infektionen

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Erhöhte Leberwerte ○ Tumorlyse-Syndrom ○ Neutropenie ○ Pankreatitis ○ Medikationsfehler <p>Die Analysen bezogen sich auf das SAS.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE), die aus einer Behandlung mit Blinatumomab oder einer Chemotherapie im Vergleichsarm hervorgegangen sind, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder der Nachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand) dokumentiert. Alle UE, die sich bis zum Ende der Studie am 04.01.2016 ereignet hatten, wurden dokumentiert.</p> <p>Ebenso wurden UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen hatten und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert haben, als UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) definiert. Eine Tumorprogression wurde nicht als UE betrachtet. Anzeichen oder Symptome einer Progression der Erkrankung (unabhängig vom primären oder sekundären Tumor), die in Abhängigkeit von den Baseline Anzeichen oder Symptomen neu auftraten oder sich verschlimmerten, ebenso wie neue Malignitäten, wurden als UE betrachtet. Abnorme Laborwerte ohne signifikante klinische Bedeutung wurden nicht als UE dokumentiert. Veränderte sich der Schweregrad des UE seit Beginn bis zum Zeitpunkt der Aufhebung, wurde dieses UE wie ein einzelnes Ereignis mit dem höchsten Schweregrad auf dem Adverse Event Summary CRF dokumentiert.</p> <p>Auswertungen der UE, die gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem unabhängigen DMC geprüft.</p> <p>UE von besonderem Interesse wurden anhand der MedDRA Kodierung Version 18.1 eingestuft. Alle sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden während der gesamten Studie regelmäßig erfasst.</p>
MT103-205	<p>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE nach Therapiebeginn. UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.3 erfasst.</p> <p>Folgende Inzidenzen wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● UE nach Therapiebeginn ● UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn ● SUE nach Therapiebeginn ● Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn ● Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn ● UE von besonderem Interesse (basierend auf der Fachinformation (Amgen 2019b) und therapiespezifische UE) nach Therapiebeginn <ul style="list-style-type: none"> ○ Neurologische Ereignisse ○ CRS ○ Infusionsreaktionen ○ Infektionen ○ Erhöhte Leberwerte ○ Tumorlyse-Syndrom ○ Neutropenie ○ Pankreatitis ○ Medikationsfehler <p>Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS. Das 5/15 µg/m²/Tag FAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab mit der empfohlenen Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag erhielten. Das FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein.</p> <p>UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab aufgetreten sind, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten</p>

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

Studie	Operationalisierung
	<p>Blinatumomab-Dosierung („End-of-Core-Study“) oder, sofern zutreffend vor einer HSZT oder Beginn einer Chemotherapie dokumentiert. Wenn eine andere anti-leukämische Therapie innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung mit Blinatumomab begonnen wurde, wurden in der Folge nur jene UE dokumentiert, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab standen. Während der Nachbeobachtung wurden UE dokumentiert, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab oder mit den Studienverfahren standen. UE sollten bis zur Auflösung, Stabilisierung der Verfassung des Patienten oder bis zur letzten Blinatumomab-Dosierung („End-of-Core-Study“) (je nachdem, was früher auftrat) nachbeobachtet werden. Ebenso sollten UE, die während der Nachbeobachtung auftraten und mit der Behandlung mit Blinatumomab in Zusammenhang standen, bis zur Auflösung, Stabilisierung der Verfassung des Patienten oder bis zum Studienende am 24.05.2016 (je nachdem, was früher auftrat) nachbeobachtet werden.</p> <p>Auswertungen der UE, die gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem unabhängigen DMC geprüft.</p> <p>UE von besonderem Interesse wurden anhand der MedDRA Kodierung Version 18.1 eingestuft. Alle sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden während der gesamten Studie regelmäßig erfasst.</p>
	<p>CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMC: Data Monitoring Committee; GCP: Good Clinical Practice; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Sicherheits-Analyse-Set; SUE: Schwere Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)</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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sicherheitsrelevanten Endpunkte in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
MT103-205	—	Nein	Ja	Ja	Ja	—

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2018b). Für die Auswertung wurde das SAS berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und die entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden. In den Studienunterlagen sind die Protokollverletzer und die

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

Lost-to-follow-up Patienten so detailliert beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der sicherheitsrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie MT103-205 um eine einarmige 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 der sicherheitsrelevanten Endpunkte einschließlich unterstützender Subkategorie in der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 dargestellt.

Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte anhand des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus der Studie 00103311 (TOWER) im Rahmen des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen

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

Der Behandlungseffekt von Blinatumomab bezüglich der sicherheitsrelevanten Endpunkte wird primär anhand der Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER), die als Grundlage für den Evidenztransfer herangezogen wurde, bewertet.

In der Studie 00103311 (TOWER) traten UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) bei 98,5 % bzw. 99,1 % (RR=0,99; 95 %-KI [0,97; 1,02]; p=1,000; vgl. Tabelle 4-47) der Patienten auf, die eine Behandlung mit Blinatumomab bzw. eine Chemotherapie im Vergleichsarm erhalten hatten. Therapiebedingte UE („treatment-related“) traten bei einer Behandlung mit Blinatumomab bei 80,1 % der Patienten und bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm bei 84,4 % der Patienten auf (Amgen 2016a).

UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTCAE traten bei 86,5 % der Patienten auf, die mit Blinatumomab behandelt wurden und bei 91,7 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (RR=0,94; 95 %-KI [0,88; 1,02]; p=0,157; vgl. Tabelle 4-47). Therapiebedingte UE von mindestens Grad 3 CTCAE traten seltener bei einer Behandlung mit Blinatumomab auf, im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (53,6 % vs. 71,6 % der Patienten) (Amgen 2016a).

SUE nach Therapiebeginn lagen in der Studie 00103311 (TOWER) bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm bei 61,8 % bzw. 45,0 % (RR=1,37; 95 %-KI [1,09; 1,73]; p=0,003; vgl. Tabelle 4-47). Therapiebedingte SUE traten bei 27,7 % der Patienten mit Blinatumomab, im Vergleich zu 31,2 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm auf (Amgen 2016a).

Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Therapiebeginn lagen in der Studie 00103311 (TOWER) unter Blinatumomab bei 12,4 % und bei 8,3 % mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (RR=1,50; 95 %-KI [0,74; 3,02]; p=0,252; vgl. Tabelle 4-47). Die therapiebedingten Therapieabbrüche waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar bei 7,1 % bzw. 7,3 % (Amgen 2016a).

Die Rate der Todesfälle in Folge eines UE nach Therapiebeginn lag in beiden Behandlungsarmen auf gleichem Niveau (19,1 % vs. 17,4 (RR=1,10; 95 %-KI [0,68; 1,77]; p=0,706; vgl. Tabelle 4-47). Therapiebedingte Todesfälle traten bei 3,0 %, der mit Blinatumomab behandelten Patienten auf, unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm bei 7,3 % der Patienten (Amgen 2016a).

In der Studie 00103311 (TOWER) waren die häufigsten UE nach Therapiebeginn bei einer Behandlung mit Blinatumomab Fieber (59,6 %), Kopfschmerzen (28,8 %) und Anämie (25,8 %). Bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm waren die häufigsten UE nach Therapiebeginn Fieber (45,0 %), Anämie (42,2 %) und Übelkeit (42,2 %) (Amgen 2016a).

Nachfolgend werden UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn aufgrund der Relevanz für das Wirkprinzip und entsprechend der Fachinformation betrachtet und deskriptiv dargestellt (Amgen 2016a). Aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung bei Erwachsenen

mit Ph^{r/r} B-Vorläufer-ALL und der damit einhergehenden geringen Patientenzahl bei einigen UE ist eine Differenzierung zwischen den Behandlungsarmen nicht eindeutig abbildbar.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn aus der Studie 00103311 (TOWER) im Rahmen des Evidenztransfers – weitere Untersuchungen

UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn	Blinatumomab (N=267)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N=109)
	n (%)	n (%)
Neurologische Ereignisse	163 (61,0)	54 (49,5)
CRS	43 (16,1)	0 (0,0)
Infusionsreaktion	91 (34,1)	9 (8,3)
Infektionen	171 (64,0)	79 (72,5)
Erhöhte Leberwerte	58 (21,7)	27 (24,8)
Tumorlyse-Syndrom	10 (3,7)	1 (0,9)
Neutropenie	111 (41,6)	70 (64,2)
Pankreatitis	1 (0,4)	1 (0,9)
Medikationsfehler	12 (4,5)	0 (0,0)

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

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

Quelle: (Amgen 2016a)

In der Studie 00103311 (TOWER) traten neurologische Ereignisse mit einer Rate von 61,0 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Rate von 49,5 % bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm auf (vgl. Tabelle 4-48). Neurologische UE von mindestens Grad 3 CTCAE traten in vergleichbarer Häufigkeit auf (9,4 % vs. 8,3 %), ein Therapieabbruch aufgrund von neurologischen Ereignissen (3,7 % vs. 0,9 %) erfolgte bei einer Behandlung mit Blinatumomab geringfügig häufiger (Amgen 2016a).

Das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) wurde in der Studie 00103311 (TOWER) mit einer Rate von 16,1 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab erfasst (vgl. Tabelle 4-48). Die Rate des CRS von mindestens Grad 3 CTCAE lag bei 4,9 %. Therapieabbrüche aufgrund eines CRS waren sehr selten (1,1 %) (Amgen 2016b).

Das Auftreten eines CRS beruht auf der Wirkungsweise von Blinatumomab als BiTE[®]-Antikörperkonstrukt. Das CRS geht mit der Wirksamkeit dieser Therapie einher, da eine Freisetzung von Zytokinen zur Bekämpfung der entarteten Blasten notwendig und gewollt ist (Lee et al. 2014; Maude et al. 2014). Um einer schwerwiegenden oder massiveren

Zytokinfreisetzung entgegenzuwirken, wird entsprechend der Fachinformation von Blinatumomab (Amgen 2019b) im Vorfeld der Behandlung den Patienten Dexamethason (oral oder i.v.) verabreicht (Bonifant et al. 2016). Da ein CRS nach Beginn der ersten Infusion von Blinatumomab sehr schnell auftritt (Lee et al. 2014; Maude et al. 2014), werden die Patienten anfänglich in einem stationären Umfeld überwacht (Amgen 2019b). Eine verminderte Wirkung von Blinatumomab ist durch das Auftreten des CRS nicht gegeben. Das Auftreten des CRS im Rahmen einer Behandlung mit Blinatumomab ist in gemäßigter Form zu erwarten und durch den behandelnden Arzt gut zu beherrschen.

Infusionsreaktionen sind von einem CRS kaum abzugrenzen, da sie in einer vergleichbaren Form auftreten (Amgen 2019b). Die Rate der Infusionsreaktionen lag in der Studie 00103311 (TOWER) bei 34,1 % unter Blinatumomab bzw. 8,3 % unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm (vgl. Tabelle 4-48). Infusionsreaktionen größer oder gleich Grad 3 CTCAE unter einer Behandlung mit Blinatumomab lagen bei 3,4 %, während die Infusionsreaktionen bei einer Chemotherapie im Vergleichsarm etwas seltener (0,9 %) auftraten. In keinem Fall führten die Infusionsreaktionen zu einem Abbruch der Therapie (0,0 % vs. 0,0 %) (Amgen 2016a).

Infektionen traten bei einer Behandlung mit Blinatumomab seltener gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm auf (64,0 % vs. 72,5 %) (vgl. Tabelle 4-48). Auch die klinisch besonders relevante Rate von Infektionen nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTCAE war bei einer Behandlung mit Blinatumomab deutlich niedriger (34,1 % vs. 52,3 %). Todesfälle aufgrund von Infektionen traten in beiden Behandlungsarmen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (11,2 % vs. 11,9 %) (Amgen 2016a).

Erhöhte Leberwerte wurden in der Studie 00103311 (TOWER) mit einer Rate von 21,7 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Rate von 24,8 % bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm erfasst (vgl. Tabelle 4-48). Erhöhte Leberwerte von mindestens Grad 3 CTCAE (12,7 % vs. 14,7 %) waren in einem vergleichbaren Verhältnis, ebenso wie ein Therapieabbruch aufgrund erhöhter Leberwerte (0,4 % vs. 0,0 %) (Amgen 2016a).

Die Rate des Tumorlyse-Syndroms lag bei 3,7 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Rate von 0,9 % bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (vgl. Tabelle 4-48). Ein Tumorlyse-Syndrom von mindestens Grad 3 CTCAE (3,0 % vs. 0,9 %) ebenso wie ein Therapieabbruch aufgrund eines Tumorlyse-Syndroms (0,4 % vs. 0,0 %) kamen in vergleichbarer Häufigkeit vor (Amgen 2016a).

In der Studie 00103311 (TOWER) wurden bei einer Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm seltener Neutropenien (41,6 % vs. 64,2 %; vgl. Tabelle 4-48) und Neutropenien von mindestens Grad 3 CTCAE (37,8 % vs. 57,8 %) erfasst. Therapieabbrüche aufgrund einer Neutropenie traten in vergleichbarer Häufigkeit auf (0,4 % vs. 1,8 %) (Amgen 2016a).

Eine akute Pankreatitis trat mit einer Rate von 0,4 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab bzw. 0,9 % bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm sehr selten auf (vgl. Tabelle 4-48), ebenso wie eine akute Pankreatitis von mindestens Grad 3 CTCAE (0,4 % vs. 0,9 %). In beiden Studienarmen kam es zu keinen Todesfällen in Folge einer akuten Pankreatitis (0,0 % vs. 0,0 %) (Amgen 2016a).

Zusätzlich wurden Medikationsfehler bei der Behandlung erfasst (4,5 % vs. 0,0 %; vgl. Tabelle 4-48). Medikationsfehler und Überdosierungen mussten gemäß des Studienprotokolls als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet werden, auch wenn keinerlei Symptome bzw. Nebenwirkungen auftraten. Bei keinem der 4,5% Patienten mit Medikationsfehler kam es im Zusammenhang mit diesem Medikationsfehler zu einem damit assoziierten unerwünschten Ereignis. Bei der Mehrheit dieser Fehler handelte es sich um Überdosierungen, z.B. ein zu früh erfolgter Dosisschritt von 9µg/Tag auf 28µg/Tag. Die Rate von Medikationsfehlern von mindestens Grad 3 CTCAE lag in der Studie 00103311 (TOWER) bei 1,5 % bei einer Behandlung mit Blinatumomab und bei 0,0 % bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Therapieabbrüche aufgrund eines Medikationsfehlers kamen in beiden Studienarmen nicht vor (0,0 % vs. 0,0 %), und kein Patient verstarb an einem Medikationsfehler (Amgen 2016a).

Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte anhand des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte im Rahmen des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen

Sicherheitsrelevante Endpunkte		
Ereignis	Studie 00103311 (TOWER) Blinatumomab Erwachsene	Studie MT103-205 Pädiatrie
UE nach Therapiebeginn ^{a,b} , n/N ^{c,d} (%) [95 %-KI] ^e	263/267 (98,5) [96,2; 99,6]	70/70 (100,0) [94,9; 100,0]
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn ^{a,b} , n/N ^{c,d} (%) [95 %-KI] ^e	231/267 (86,5) [81,8; 90,4]	61/70 (87,1) [77,0; 93,9]
SUE nach Therapiebeginn ^{a,b} , n/N ^{c,d} (%) [95 %-KI] ^e	165/267 (61,8) [55,7; 67,7]	39/70 (55,7) [43,3; 67,6]
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn ^{a,b} , n/N ^{c,d} (%) [95 %-KI] ^e	33/267 (12,4) [8,7; 16,9]	4/70 (5,7) [1,6; 14,0]
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn ^{a,b} , n/N ^{c,d} (%) [95 %-KI] ^e	51/267 (19,1) [14,6; 24,3]	8/70 (11,4) [5,1; 21,3]
a: In der Studie 00103311 (TOWER) sind UE, welche während des gesamten Studienzeitraums zwischen der ersten Infusion mit Blinatumomab und 30 Tage nach Ende der letzten Infusion auftraten, 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. Quelle: (Amgen 2016a, 2017, 2018b)		

Sicherheitsrelevante Endpunkte		
Ereignis	Studie 00103311 (TOWER) Blinatumomab Erwachsene	Studie MT103-205 Pädiatrie
<p>b: In der Studie MT103-205 wurden UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab aufgetreten sind, in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Blinatumomab-Dosierung („End-of-Core-Study“) oder, sofern zutreffend vor einer HSZT oder Beginn einer Chemotherapie dokumentiert. Wenn eine andere anti-leukämische Therapie innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung mit Blinatumomab begonnen wurde, wurden in der Folge nur jene UE dokumentiert, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab standen. Während der Nachbeobachtung wurden UE dokumentiert, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab oder mit den Studienverfahren standen.</p> <p>c: Anzahl der randomisierten Patienten im SAS der Studie 00103311 (TOWER).</p> <p>d: Anzahl der Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS der Studie MT103-205.</p> <p>e: Das exakte KI wurde mithilfe der Binomialverteilung ermittelt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS in der Studie 00103311 (TOWER) bzw. 5/15 µg/m²/Tag FAS in der Studie MT103-205; SAS: Sicherheits-Analyse-Set; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: (Amgen 2016a, 2017, 2018b)</p>		

Die Anteile der verschiedenen sicherheitsrelevanten Endpunkte sind in der Studie 00103311 (TOWER) und der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 sehr ähnlich.

Alle Patienten hatten in der Studie MT103-205 mindesten ein UE nach Therapiebeginn (vs. 98,5 % in der Studie 00103311 (TOWER); vgl. Tabelle 4-49). Therapiebedingte UE traten in der Studie MT103-205 bei 84,3 % der Patienten auf (Amgen 2015b).

Die Rate der UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn lag in der Studie MT103-205 bei 87,1 % (vs. 86,5 % in der Studie 00103311 (TOWER); vgl. Tabelle 4-49). Therapiebedingte UE von mindestens Grad 3 CTCAE traten in der Studie MT103-205 bei 54,3 % der Patienten auf (Amgen 2015b).

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE nach Therapiebeginn war in der Studie MT103-205 mit 55,7 % vergleichbar zu dem Anteil in der Studie 00103311 (TOWER) (61,8 %). Bei 21,4 % der Patienten in der Studie MT103-205 waren die SUE nach Therapiebeginn therapiebedingt (Amgen 2015b).

Für Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn und Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn war ein numerisch geringerer Anteil an Patienten in der Studie MT103-205 beobachtbar. Dabei lag Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn bei 5,7 % (vs. 12,4 % in der Studie 00103311 (TOWER); vgl. Tabelle 4-49) und Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn bei 11,4 % (vs. 19,1 % in der Studie 00103311 (TOWER); vgl. Tabelle 4-49). Therapiebedingte Abbrüche traten bei 2,9 % der Patienten in der Studie MT103-205 auf (Amgen 2015b). Keine Todesfälle waren therapiebedingt (Amgen 2015b).

Für SUE nach Therapiebeginn, Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn sowie Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn sind die Anteile in der Studie 00103311 (TOWER)

und Studie MT103-205 aufgrund von überlappenden Konfidenzintervallen trotz des numerischen Unterschieds vergleichbar (vgl. Tabelle 4-49).

In der Studie MT103-205 waren die häufigsten UE nach Therapiebeginn Fieber (80,0 %), Anämie (41,4 %) und Übelkeit (32,9 %) (Amgen 2015b).

In der Zusammenschau liegen gleichgerichtete klinische Effekt von Blinatumomab für die sicherheitsrelevanten Endpunkte in vergleichbaren Größenordnungen für die Population Erwachsener und für die pädiatrische Population vor. Die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für die sicherheitsrelevanten Endpunkte sind somit auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse und UE von besonderem Interesse mit \geq Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn im Rahmen des Evidenztransfers – Nachweis der Vergleichbarkeit – weitere Untersuchungen

UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn und UE von besonderem Interesse mit \geq Grad 3 CTCAE ^{a,b}				
Ereignis	Studie 00103311 (TOWER)		Studie MT103-205	
	Erwachsene		Pädiatrie	
	Grad 0-5 CTCAE	\geq Grad 3 CTCAE	Grad 0-5 CTCAE	\geq Grad 3 CTCAE
Neurologische Ereignisse, n/N ^{c,d} (%)	163/267 (61,0)	25/267 (9,4)	17/70 (24,3)	4/70 (5,7)
CRS, n/N ^{c,d} (%)	43/267 (16,1)	13/267 (4,9)	8/70 (11,4)	4/70 (5,7)
Infusionsreaktion, n/N ^{c,d} (%)	91/267 (34,1)	9/267 (3,4)	46/70 (65,7)	10/70 (14,3)
Infektionen, n/N ^{c,d} (%)	171/267 (64,0)	91/267 (34,1)	34/70 (48,6)	18/70 (25,7)
Erhöhte Leberwerte, n/N ^{c,d} (%)	58/267 (21,7)	34/267 (12,7)	22/70 (31,4)	11/70 (15,7)
Tumorlyse-Syndrom, n/N ^{c,d} (%)	10/267 (3,7)	8/267 (3,0)	0/70 (0,0)	0/70 (0,0)
Neutropenie, n/N ^{c,d} (%)	111/267 (41,6)	101/267 (37,8)	31/70 (44,3)	30/70 (42,9)
Pankreatitis, n/N ^{c,d} (%)	1/267 (0,4)	1/267 (0,4)	0/70 (0,0)	0/70 (0,0)
Medikationsfehler, n/N ^{c,d} (%)	12/267 (4,5)	4/267 (1,5)	3/70 (4,3)	0/70 (0,0)

a: In der Studie 00103311 (TOWER) sind UE, welche während des gesamten Studienzeitraums zwischen der ersten Infusion mit Blinatumomab und 30 Tage nach Ende der letzten Infusion auftraten, 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.
Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)

UE von besonderem Interesse nach Therapiebeginn und UE von besonderem Interesse mit \geq Grad 3 CTCAE ^{a,b}				
Ereignis	Studie 00103311 (TOWER) Erwachsene		Studie MT103-205 Pädiatrie	
	Grad 0-5 CTCAE	\geq Grad 3 CTCAE	Grad 0-5 CTCAE	\geq Grad 3 CTCAE
<p>b: In der Studie MT103-205 wurden UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab aufgetreten sind, in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Blinatumomab-Dosierung („End-of-Core-Study“) oder, sofern zutreffend vor einer HSZT oder Beginn einer Chemotherapie dokumentiert. Wenn eine andere anti-leukämische Therapie innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung mit Blinatumomab begonnen wurde, wurden in der Folge nur jene UE dokumentiert, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab standen. Während der Nachbeobachtung wurden UE dokumentiert, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab oder mit den Studienverfahren standen.</p> <p>c: Anzahl der randomisierten Patienten im SAS der Studie 00103311 (TOWER).</p> <p>d: Anzahl der Patienten im 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ FAS der Studie MT103-205.</p> <p>CRS: Zytokinfreisetzungs-Syndrom; FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS in der Studie 00103311 (TOWER) bzw. 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ FAS in der Studie MT103-205; SAS: Sicherheits-Analyse-Set; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)</p>				

Vergleichbare Raten der UE von besonderem Interesse waren in der Studie 00103311 (TOWER) und Studie MT103-205 für CRS, Tumorlyse-Syndrom, Neutropenie, Pankreatitis und Medikationsfehler beobachtbar. Das CRS lag in der Studie MT103-205 bei 11,4 % (vs. 16,1 % in der Studie 00103311 (TOWER); vgl. Tabelle 4-50). CRS von mindestens Grad 3 CTCAE traten bei 5,7 % der Patienten in der Studie MT103-205 auf (vs. 4,9 % in der Studie 00103311 (TOWER)) (Amgen 2015b, 2016a).

Weder Tumorlyse-Syndrome noch Pankreatitis nach Therapiebeginn traten bei Patienten in der Studie MT103-205 auf (vs. 3,7 % bzw. 0,4 % in der Studie 00103311 (TOWER); vgl. Tabelle 4-50). Die Rate der Neutropenien lag in der Studie MT103-205 bei 44,3 % (vs. 41,6 % in der Studie 00103311 (TOWER); vgl. Tabelle 4-50). Neutropenien von mindestens Grad 3 CTCAE traten bei 42,9 % der Patienten in der Studie MT103-205 auf (vs. 37,8 % in der Studie 00103311 (TOWER)) (Amgen 2015b, 2016a). Medikationsfehler kamen bei 4,3 % der Patienten in der Studie MT103-205 vor (vs. 4,5 % in der Studie 00103311 (TOWER); vgl. Tabelle 4-50). Medikationsfehler von mindestens Grad 3 CTCAE lagen bei 0,0 % (Amgen 2015b).

Die pädiatrischen Patienten in der Studie MT103-205 hatten weniger neurologische Ereignisse (24,3 % vs. 61,0 %) und Infektionen (48,6 % vs. 64,0 %) als die erwachsenen Patienten in der Studie 00103311 (TOWER) (vgl. Tabelle 4-50). Auch die neurologischen Ereignisse von mindestens Grad 3 CTCAE (5,7 % vs. 9,4 %) und Infektionen von mindestens Grad 3 CTCAE (25,7 % vs. 34,1 %) traten weniger bei der pädiatrischen Population im Vergleich zu den erwachsenen Patienten auf (Amgen 2015b, 2016a). Dagegen traten Infusionsreaktionen (65,7 % vs. 34,1 %) und erhöhte Leberwerte (31,4 % vs. 21,7 %) bei den pädiatrischen Patienten häufiger auf (vgl. Tabelle 4-50). Auch die Infusionsreaktionen von mindestens Grad 3

CTCAE (14,3 % vs. 3,4 %) und erhöhten Leberwerte von mindestens Grad 3 CTCAE (15,7 % vs. 12,7 %) traten häufiger bei der pädiatrischen Population im Vergleich zu den erwachsenen Patienten auf (vgl. Tabelle 4-50).

Aus der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) für die Population Erwachsener und der Studie MT103-205 für die pädiatrische Population liegt insgesamt ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Blinatumomab vor. Die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für die sicherheitsrelevanten Endpunkte sind auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

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>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich zum einen bei der Studie 00103311 (TOWER) um eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie mit Erwachsenen (Amgen 2016a) und zum anderen bei der Studie MT103-205 um eine einarmige, multizentrische, offene Phase I/II Studie mit einer pädiatrischen Population (Amgen 2016b) handelt. Die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse sind somit nicht gegeben.

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.

4.3.2.3.5 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.

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 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁺, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL, basierend auf den Daten einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase I/II Studie und einer randomisierten, offenen Phase III Studie. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

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).

Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebiets bezüglich des Alters der Zielpopulation dar (Absenkung des Alters der Patienten von ≥ 18 Jahren auf ≥ 1 Monat). Für die Nutzenbewertung von Blinatumomab zur Anwendung in der erwachsenen Population wurde bereits im Beschluss vom 07.12.2017 (G-BA 2017a) ein **beträchtlicher** Zusatznutzen festgestellt. Dieser Beschluss ist nicht

unmittelbarer Gegenstand des vorliegenden Dossiers, bildet jedoch die Basis für eine sogenannte Extrapolation (Evidenztransfer) für die Nutzenbewertung von Blinatumomab zur Anwendung in der pädiatrischen Population.

Die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte der Studie 00103310 (TOWER) sowie der Zulassungsstudie MT103-205 werden in Tabelle 4-51 zusammenfassend dargestellt.

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

Tabelle 4-51: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 00103310 (TOWER) und MT103-205

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)			Behandlungseffekt Blinatumomab Zulassungsstudie MT103-205
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)	7,7 Monate [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate [2,9; 5,3]	HR: 0,71 [0,55; 0,93]	0,012	7,5 Monate [4,0; 11,8]
EFS bzw. hRFS	0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c vs. 0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c	HR: 0,55 [0,43; 0,71]	≤ 0,001	4,4 Monate [n.b.; n.b.]
Morbidität				
Rate der kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen ^{c,d}	43,9 % [37,9 %; 50,0 %] vs. 24,6 % [17,6 %; 32,8 %]	RR: 1,78 [1,29; 2,47]	< 0,001	38,6 % [27,2 %; 51,0 %]
Rate der CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen	33,6 % [28,0 %; 39,5 %] vs. 15,7 % [10,0 %; 23,0 %]	RR: 2,14 [1,40; 3,28]	< 0,001	17,1 % [9,2 %; 28,0 %]
MRD-Remissionsrate	29,9 % [24,5 %; 35,7 %] vs. 14,2 % [8,8 %; 21,3 %]	RR: 2,11 [1,34; 3,32]	< 0,001	21,4 % [12,5 %; 32,9 %]
Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen	23,6 % [18,7 %; 29,1 %] vs. 9,0 % [4,7 %; 15,1 %]	RR: 2,64 [1,48; 4,71]	< 0,001	21,4 % [12,5 %; 32,9 %]
Sicherheit				
UE nach Therapiebeginn	98,5 % [96,2 %; 99,6 %] vs. 99,1 % [95,0 %; 100,0 %]	RR: 0,99 [0,97; 1,02]	1,000	100,0 % [94,9 %; 100,0 %]

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

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)			Behandlungseffekt Blinatumomab Zulassungsstudie MT103-205
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn	86,5 % [81,8 %; 90,4 %] vs. 91,7 % [84,9 %; 96,2 %]	RR: 0,94 [0,88; 1,02]	0,157	87,1 % [77,0 %; 93,9 %]
SUE nach Therapiebeginn	61,8 % [55,7 %; 67,7 %] vs. 45,0 % [35,4 %; 54,8 %]	RR: 1,37 [1,09; 1,73]	0,003	55,7 % [43,3 %; 67,6 %]
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn	12,4 % [8,7 %; 16,9 %] vs. 8,3 % [3,8 %; 15,1 %]	RR: 1,50 [0,74; 3,02]	0,252	5,7 % [1,6 %; 14,0 %]
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn	19,1 % [14,6 %; 24,3 %] vs. 17,4 % [10,8 %; 25,9 %]	RR: 1,10 [0,68; 1,77]	0,706	11,4 % [5,1 %; 21,3 %]

a: Als Effektschätzer wird HR für OS, EFS, Morbidität (Symptome) und Lebensqualität und RR für die restlichen Endpunkte dargestellt.

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

c: In der Studie MT103-205 ist die komplette Remission definiert als M1 Knochenmark (≤ 5 % Blasten im Knochenmark) sowie kein Nachweis zirkulierender Blasten oder einer extra-medullären Erkrankung. Sie wird anhand des peripheren Blutbildes in drei Subkategorien unterteilt mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (CR), partieller Erholung des peripheren Blutbildes (CRh) und unzureichender Wiederherstellung des peripheren Blutbildes.

d: In der Studie 00103311 (TOWER) ist die komplette Remission definiert als M1 Knochenmark (≤ 5 % Blasten im Knochenmark) sowie kein Nachweis zirkulierender Blasten oder einer extra-medullären Erkrankung. Sie wird anhand des peripheren Blutbildes in drei Subkategorien unterteilt mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (CR), partieller Erholung des peripheren Blutbildes (CRh) und unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRi).

CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)

Nachfolgend werden die Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.2.3.3 zusammenfassend beschrieben.

Gesamtüberleben (OS)

Insgesamt waren in der Studie 00103311 (TOWER), die als Grundlage für den Evidenztransfer herangezogen wurde, 60,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, und 64,9 % der Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, verstorben (Tod jeglicher Ursache). Das mediane OS lag im Blinatumomab-Arm bei 7,7 Monaten (95 %-KI [5,6; 9,6]), welches statistisch signifikant länger gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm war (4,0 Monate; 95 %-KI [2,9; 5,3]) ($p=0,012$, vgl. Tabelle 4-34, Abbildung 4-6). Zudem zeigte Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 % (HR=0,71; 95 %-KI [0,55; 0,93], vgl. Tabelle 4-34).

Der unterstützende Endpunkt EFS der Studie 00103311 (TOWER) wurde herangezogen, um die Robustheit der Analyse zu überprüfen. Blinatumomab zeigte beim EFS gegenüber einer Chemotherapie im Vergleichsarm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für ein Ereignis um 45 % (HR=0,55; 95 %-KI [0,43; 0,71], vgl. Tabelle 4-34, Abbildung 4-6). Insbesondere der Anteil der Patienten, die zum Ende der Beobachtungszeit noch am Leben waren und in dieser Zeit nach Erreichen einer kompletten Remission kein weiteres Rezidiv erlitten, war unter Therapie mit Blinatumomab mit 22,9 % mehr als doppelt so hoch wie unter Chemotherapie im Vergleichsarm (11,2 %). Die Rate des EFS nach sechs Monaten betrug unter Blinatumomab 30,7 % (95 %-KI [25,0 %; 36,5 %]) gegenüber 12,5 % (95 %-KI [7,2 %; 19,2 %]) unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm. Somit sind die Ergebnisse des unterstützenden Endpunkts EFS konsistent zu dem Ergebnis des OS.

Aus der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) für die Population Erwachsener und der Studie MT103-205 für die pädiatrische Population wird deutlich, dass gleichgerichtete klinische Effekte von Blinatumomab für den Endpunkt OS in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen. In der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 waren bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung unter Behandlung mit Blinatumomab 68,6 % der Patienten im 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ FAS verstorben (Tod jeglicher Ursache). Das mediane OS lag bei 7,5 Monaten (95 %-KI [4,0; 11,8]) (vgl. Tabelle 4-36). Die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für den Endpunkt OS sind auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen

In der Studie 00103311 (TOWER), die als Grundlage für den Evidenztransfer herangezogen wurde, erreichten innerhalb von zwei Behandlungszyklen Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine komplette Remission (43,9 %), als Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (24,6 %) (RR=1,78; 95 %-KI [1,29; 2,47]; $p < 0,001$) (vgl. Tabelle 4-39). Dieser Vorteil von Blinatumomab wurde durch den Endpunkt des Erreichens einer kompletten Remission mit

vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen bestätigt (RR=2,14; 95 %-KI [1,40; 3,28]; $p < 0,001$) (vgl. Tabelle 4-39). Der Vorteil von Blinatumomab spiegelt sich auch in der Dauer der CR wieder. Die Dauer der Remission von Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden und dabei ein Ansprechen erzielten, betrug im Median 7,3 Monate, während Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden und ein Ansprechen erzielten, nur 4,6 Monate rezidivfrei blieben. Somit zeigt Blinatumomab nicht nur einen Vorteil, um das Therapieziel einer kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen zu erreichen, sondern auch die Nachhaltigkeit des Ansprechens (Dauer der kompletten Remission).

Aus der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse der Studie MT103-205 für die pädiatrische Population und der Studie 00103311 (TOWER) für die Population Erwachsener wird deutlich, dass gleichgerichtete klinische Effekte von Blinatumomab für den Endpunkt komplette Remission in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen. In der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 erreichten innerhalb von zwei Behandlungszyklen 38,6 % der Patienten im 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ FAS eine komplette Remission (vgl. Tabelle 4-40). Die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für den Endpunkt Rate der CR sind auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

MRD-Remission

In der Studie 00103311 (TOWER), die als Grundlage für den Evidenztransfer herangezogen wurde, erreichten innerhalb von zwei Behandlungszyklen Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, mehr als doppelt so häufig eine MRD-Remission (29,9 %) wie Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (14,2 %) (RR=2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$) (vgl. Tabelle 4-43). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Blinatumomab wurde durch das Erreichen einer kompletten MRD-Remission und somit eine Remission unterhalb der Nachweisgrenze der gewählten Analyseverfahren, bestätigt (RR=2,64; 95 %-KI [1,48; 4,71]; $p < 0,001$) (vgl. Tabelle 4-43). Die Bestimmung der MRD bietet eine präzise und exakte Analyseverfahren und wird im klinischen Alltag unterstützend und für eine tiefere Evaluierung zusätzlich zur hämatologischen Bestimmung der kompletten Remission angewendet. Die Ergebnisse zeigen zudem, dass bereits eine CR / CRh / CRi eine gute Prognosemöglichkeit für eine MRD-Negativität bei einer Behandlung mit Blinatumomab bietet. Innerhalb der Gruppe der Responder (mit CR / CRh / CRi) erreichten 76,3 % bzw. 48,5 % der Patienten unter Blinatumomab bzw. Chemotherapie eine MRD-Negativität (Amgen 2016a; Kantarjian et al. 2017).

Aus der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse der Studie MT103-205 für die pädiatrische Population und der Studie 00103311 (TOWER) für die Population Erwachsener wird deutlich, dass gleichgerichtete klinische Effekte von Blinatumomab für den Endpunkt MRD-Remission in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen. In der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 war der Anteil der Patienten, der innerhalb von zwei Behandlungszyklen eine MRD- und komplette MRD-Remission erreicht hat, mit 21,4 % vergleichbar mit den

Ergebnissen der Studie 00103311 (TOWER) (vgl. Tabelle 4-44). Die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für den Endpunkt MRD-Remission sind auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

Sicherheitsrelevante Endpunkte

In der Studie 00103311 (TOWER), die als Grundlage für den Evidenztransfer herangezogen wurde, traten UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) bei 98,5 % bzw. 99,1 % (RR=0,99; 95 %-KI [0,97; 1,02]; p=1,000; vgl. Tabelle 4-47) der Patienten auf, die eine Behandlung mit Blinatumomab bzw. eine Chemotherapie im Vergleichsarm erhalten hatten. UE nach Therapiebeginn von mindestens Grad 3 CTCAE traten bei 86,5 % der Patienten auf, die mit Blinatumomab behandelt wurden und bei 91,7 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (RR=0,94; 95 %-KI [0,88; 1,02]; p=0,157; vgl. Tabelle 4-47). SUE nach Therapiebeginn lagen in der Studie 00103311 (TOWER) bei einer Behandlung mit Blinatumomab gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm bei 61,8 % bzw. 45,0 % (RR=1,37; 95 %-KI [1,09; 1,73]; p=0,003; vgl. Tabelle 4-47). Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Therapiebeginn lagen in der Studie 00103311 (TOWER) unter Blinatumomab bei 12,4 % und bei 8,3 % mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (RR=1,50; 95 %-KI [0,74; 3,02]; p=0,252; vgl. Tabelle 4-47). Die Rate der Todesfälle in Folge eines UE nach Therapiebeginn lag in beiden Behandlungsarmen auf gleichem Niveau (19,1 % vs. 17,4 (RR=1,10; 95 %-KI [0,68; 1,77]; p=0,706; vgl. Tabelle 4-47).

In der Studie 00103311 (TOWER) waren die häufigsten UE nach Therapiebeginn bei einer Behandlung mit Blinatumomab Fieber (59,6 %), Kopfschmerzen (28,8 %) und Anämie (25,8 %). Bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm waren die häufigsten UE nach Therapiebeginn Fieber (45,0 %), Anämie (42,2 %) und Übelkeit (42,2 %) (Amgen 2016a).

Aus der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) für die Population Erwachsener und der Studie MT103-205 für die pädiatrische Population liegt insgesamt ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Blinatumomab vor (Stein et al. 2018). Alle Patienten hatten in der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 mindestens ein UE nach Therapiebeginn (vs. 98,5 % in der Studie 00103311 (TOWER); vgl. Tabelle 4-49). Die Rate der UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn lag in der Studie MT103-205 bei 87,1 % (vs. 86,5 % in der Studie 00103311 (TOWER); vgl. Tabelle 4-49). Für SUE nach Therapiebeginn, Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn sowie Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn sind die Anteile in der Studie 00103311 (TOWER) und Studie MT103-205 aufgrund von überlappenden Konfidenzintervallen trotz eines numerischen Unterschieds vergleichbar (vgl. Tabelle 4-49). Die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für die sicherheitsrelevanten

Endpunkte sind somit auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

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 2013c, 2013a, 2015a, 2016a, 2016b, 2017c). Die Darstellung des Zusatznutzens von Blinatumomab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL erfolgt anhand eines Evidenztransfers. Die Evidenz für Blinatumomab in der erwachsenen Population dient dabei als Grundlage des Evidenztransfers. Somit basiert die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet in diesem Dossier auf den Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie 00103311 (TOWER) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf den gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Diese wird unterstützt durch die Evidenz aus der pädiatrischen Population anhand der Studie MT103-205, einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase I / II Studie.

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 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL 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 ist im Kindesalter (1 bis 18 Jahre) mit einem Anteil von etwa 80 % nicht nur die häufigste Leukämieform, sondern auch die häufigste Krebserkrankung insgesamt, die knapp 30 % aller Malignome in diesem Alter ausmacht (Bartram et al. 2012; Yiallourous 2018).

In Deutschland erkranken nach Angaben des ZfKD im Robert Koch-Institut pro Jahr etwa 500 Kinder und Jugendliche <18 Jahren sowie etwa 500 Erwachsene neu an einer ALL (ZfKD 2018). 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. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten (GMALL 2017; GPOH 2016; Pui et al. 2004). Die B-Vorläufer-ALL ist mit einem Anteil von 80 % der häufigste ALL-Subtyp bei Kindern (vgl. Modul 3 C, 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.

Blinatumomab stellt einen Paradigmenwechsel zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL dar, die bisher schwer zu behandeln waren. Durch den Einsatz von Blinatumomab können Kinder mit rezidivierter oder refraktärer ALL rasch eine komplette Remission erreichen, was mit einer Verbesserung der Behandlungsaussichten des Patienten einhergeht und die Patienten dadurch die Chance auf eine alloHSZT und damit Heilung („bridge to transplant“) erhalten (Kantarjian et al. 2017; Stein et al. 2018).

Extrapolation (Evidenztransfer)

Um den in Abschnitt 4.2.1 genannten Besonderheiten und Limitationen der pädiatrischen Population Rechnung zu tragen, ist es gemäß des Reflection Papers on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der EMA (EMA 2016c) möglich, die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand eines so genannten Evidenztransfers zu übertragen. In der aktuellen AM-NutzenV vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist, ist die Möglichkeit zu einem Evidenztransfer unter anderem für Patientenpopulationen gegeben, die von der Zulassung umfasst sind und in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind (BMG 2017). Auch wurde bereits in mehreren Verfahren das Vorgehen der Extrapolation durch den G-BA anerkannt (G-BA 2015b, 2017d, 2018a). Zudem wurde auf die gleichgerichteten Effekte bei der Behandlung der erwachsenen und pädiatrischen Population geachtet.

Die Grundlage des Evidenztransfers bildet die Evidenz für Blinatumomab in der erwachsenen Population (Ph⁻ r/r B-Vorläufer-ALL), dargestellt mittels der internationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie 00103311 (TOWER), die die höchste Evidenzstufe für den medizinischen Zusatznutzen von Blinatumomab bei der Behandlung von Erwachsenen darstellt. Diese wird unterstützt durch die Evidenz aus der pädiatrischen Population anhand der Studie MT103-205, einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase I / II Studie, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche ab einem Jahr die beste verfügbare Evidenz darstellt.

Um einen Evidenztransfer durchführen zu können, muss die Vergleichbarkeit (*similarity*) zwischen Erwachsenen und Kindern bewiesen werden. Hierzu wurde anhand der drei folgenden Kriterien ein ausführlicher Nachweis der Vergleichbarkeit erbracht (EMA 2016c):

1. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
2. Das Erkrankungsbild muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

Alle drei Kriterien werden im vorliegenden Nutzendossier ausführlich geprüft und können im Rahmen des vorliegenden Evidenztransfers als erfüllt angesehen werden:

Der Wirkmechanismus von Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Wie in Modul 2 gezeigt, weist Blinatumomab in der pädiatrischen Population im vorliegenden Anwendungsgebiet den gleichen Wirkmechanismus auf, wie in der Population der Erwachsenen. Auf Basis der verfügbaren Evidenz ist kein altersabhängiger Unterschied des Wirkmechanismus feststellbar.

Das Erkrankungsbild im vorliegenden Anwendungsgebiet für Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Zur Prüfung dieses Kriteriums wurde eine umfangreiche systematische Literaturrecherche durchgeführt, indem auf Basis von identifizierten Leitlinien alle relevanten Aspekte der Kategorien in der Medline Datenbank untersucht wurden (vgl. Abschnitt 3.2.6).

Der Vergleich des Erkrankungsbildes bei Erwachsenen und Kindern erfolgte in fünf Kategorien: Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung, immunphänotypische, chromosomale und genetische Subtypen, Prognosefaktoren der Erkrankung, klinisches Bild, Krankheitsverlauf und Therapiestruktur (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1). In allen Kategorien sind die populationsspezifischen Ergebnisse zwischen Erwachsenen und Kindern vergleichbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

In diesem Abschnitt wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf die gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen die Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und Kindern als vergleichbar eingestuft (vgl. Tabelle 4-52).

In der Gesamtschau ist die Übertragung der Evidenz der Studie 00103311 (TOWER) mit erwachsenen Patienten auf die pädiatrische Population im vorliegenden Nutzendossier für den Wirkstoff Blinatumomab nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet. Das Vorgehen entspricht der aktuellen AM-NutzenV § 5 Abs. 5a vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist (BMG 2017). Vor dem Hintergrund des Schweregrades und der Seltenheit der Erkrankung sowie der therapeutischen Effekte der Behandlung mit Blinatumomab wird der deutlich höhere medizinische Bedarf bei Kindern und Jugendlichen adäquat adressiert.

Aus der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse der Studie MT103-205 für die pädiatrische Population und der Studie 00103311 (TOWER) für die Population Erwachsener wird deutlich, dass gleichgerichtete klinische Effekte von Blinatumomab für die Endpunkte der festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen (vgl. Tabelle 4-52), Dies wurde durch den I^2 -Test in nahezu allen Kategorien bestätigt. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab beruht auf dem G-BA Beschluss zur Studie 00103311 (TOWER) (G-BA 2017c). Im Anschluss erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab durch die Übertragbarkeit der Evidenz der Studie 00103311 (TOWER) auf die Studie MT103-205.

Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 00103310 (TOWER) und MT103-205 sowie die Quantifizierung der Vergleichbarkeit

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)		Behandlungseffekt Blinatumomab Zulassungsstudie MT103-205	Quantifizierung ^c der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b	
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)	7,7 Monate [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate [2,9; 5,3]	HR: 0,71 [0,55; 0,93]	p=0,012	7,5 Monate [4,0; 11,8] p=0,201
EFS bzw. hRFS	0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c vs. 0,0 Monate [n.b.; n.b.] ^c	HR: 0,55 [0,43; 0,71]	p≤ 0,001	4,4 Monate [2,3; 7,6] NA
Morbidität				
Rate der kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen	43,9 % [37,9 %; 50,0 %] vs. 24,6 % [17,6 %; 32,8 %]	RR: 1,78 [1,29; 2,47]	p< 0,001	38,6 % [27,2 %; 51,0 %] p=0,415
Rate der CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen	33,6 % [28,0 %; 39,5 %] vs. 15,7 % [10,0 %; 23,0 %]	RR: 2,14 [1,40; 3,28]	p< 0,001	17,1 % [9,2 %; 28,0 %] p=0,002
MRD-Remissionsrate	29,9 % [24,5 %; 35,7 %] vs. 14,2 % [8,8 %; 21,3 %]	RR: 2,11 [1,34; 3,32]	p< 0,001	21,4 % [12,5 %; 32,9 %] p=0,133
Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen	23,6 % [18,7 %; 29,1 %] vs. 9,0 % [4,7 %; 15,1 %]	RR: 2,64 [1,48; 4,71]	p< 0,001	21,4 % [12,5 %; 32,9 %] p=0,693

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

Kategorie Endpunkte	Behandlungseffekt Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm Studie 00103311 (TOWER)		Behandlungseffekt Blinatumomab Zulassungsstudie MT103-205	Quantifizierung ^c der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b	
Sicherheit				
UE nach Therapiebeginn	98,5 % [96,2 %; 99,6 %] vs. 99,1 % [95,0 %; 100,0 %]	RR: 0,99 [0,97; 1,02]	p=1,000	100,0 % [94,9 %; 100,0 %] p=0,385
UE von mindestens Grad 3 CTCAE nach Therapiebeginn	86,5 % [81,8 %; 90,4 %] vs. 91,7 % [84,9 %; 96,2 %]	RR: 0,94 [0,88; 1,02]	p=0,157	87,1 % [77,0 %; 93,9 %] p=0,675
SUE nach Therapiebeginn	61,8 % [55,7 %; 67,7 %] vs. 45,0 % [35,4 %; 54,8 %]	RR: 1,37 [1,09; 1,73]	p=0,003	55,7 % [43,3 %; 67,6 %] p=0,436
Therapieabbruch aufgrund von UE nach Therapiebeginn	12,4 % [8,7 %; 16,9 %] vs. 8,3 % [3,8 %; 15,1 %]	RR: 1,50 [0,74; 3,02]	p=0,252	5,7 % [1,6 %; 14,0 %] p=0,058
Tod aufgrund von UE nach Therapiebeginn	19,1 % [14,6 %; 24,3 %] vs. 17,4 % [10,8 %; 25,9 %]	RR: 1,10 [0,68; 1,77]	p=0,706	11,4 % [5,1 %; 21,3 %] p=0,531
<p>a: Als Effektschätzer wird HR für OS, EFS, Morbidität (Symptome) und Lebensqualität und RR für die restlichen Endpunkte dargestellt.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet.</p> <p>c: Zur Quantifizierung der Vergleichbarkeit wurde ein I²-Test durchgeführt, da dieser den prozentualen Anteil der Variabilität in den Effektschätzungen beschreibt, der eher auf Heterogenität als auf Stichprobenfehler (Zufall) zurückzuführen ist (Higgins et al. 2003).</p> <p>d: Basierend auf den Ergebnissen der Studie 00103311 (TOWER)</p> <p>CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; MRD: Minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; OS: Gesamtüberleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: (Amgen 2015b, 2016a)</p>				

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte in Bezug auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zusammenfassend dargestellt. Dabei werden zunächst die Ergebnisse der erwachsenen Population als Basis für den Evidenztransfer dargestellt und anschließend die Ergebnisse der pädiatrischen Population beschrieben. Darauf aufbauend wird als Nachweis der Plausibilität eines Evidenztransfers eine Aussage über die Vergleichbarkeit des jeweiligen Endpunkts zwischen Erwachsenen und Kindern getroffen.

Mortalität

Wie in der Zusammenschau der Ergebnisse und therapeutischen Bedeutung erörtert, handelt es sich bei einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL um eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Für den primären Endpunkt OS in der Studie 00103311 (TOWER) zeigte sich bei erwachsenen Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil mit nahezu einer Verdoppelung der Überlebenszeit (Median: 7,7 Monate, 95 %-KI [5,6 Monate; 9,6 Monate] vs. 4,0 Monate, 95 %-KI [2,9 Monate; 5,3 Monate]), im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. So konnte durch eine Therapie mit Blinatumomab das Sterberisiko um 29 % gesenkt werden, verglichen zu einer Behandlung mit Chemotherapie (HR=0,71; 95 %-KI [0,55; 0,93]; p=0,012).

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

Insgesamt wird in der Studie 00103311 (TOWER) durch Blinatumomab gegenüber der Behandlung mit einer SOC-Chemotherapie eine gem. G-BA-Beschluss moderate Verbesserung (fast Verdoppelung des Überlebens von 4,0 Monate; 95 %-KI [2,9; 5,3] auf 7,7 Monate; 95 %-KI [5,6; 9,6]) des Gesamtüberlebens erreicht. Dieser Überlebensvorteil wurde mit Beschluss des G-BA vom 07.12.2017 als ein für Patienten beträchtlicher Zusatznutzen eingestuft. Diese Überlegenheit von Blinatumomab wird zudem mit einem Hazard Ratio von HR: 0,71 [0,55; 0,93] sowie eines vorzeitigen Stopps der Studie 00103311 (TOWER) aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils untermauert. Die Ergebnisse zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 zeigen damit auch vergleichbare mediane Überlebenszeiten (7,7 Monate; 95 %-KI [5,6; 9,6] bzw. 7,5 Monate; 95 %-KI [4,0; 11,8]) (vgl. Tabelle 4-52). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener anhand des Evidenztransfers sowie die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie in der Studie 00103311 (TOWER) sind somit für den Endpunkt OS nachgewiesen.

Morbidität

Einen weiteren Endpunkt in der Studie 00103311 (TOWER) bildete die Rate der kompletten Remission. Diese wurde als Kombinationsendpunkt aus CR, CRh und CRi berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Rate der CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen untersucht. In der Studie MT103-205 wurden diese beiden Endpunkte ebenfalls berücksichtigt, wodurch ein Vergleich mit der Studie 00103311 (TOWER) möglich ist. Ebenso wurde der Endpunkt MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen herangezogen, der die Bestimmung eines tieferen Ansprechens der Therapie ermöglichte und als außerordentlich wichtiger prognostischer Faktor für die ALL gilt (Berry et al. 2017; Gökbüget et al. 2012a; Kantarjian et al. 2017).

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Endpunkte aus der Nutzenkategorie Morbidität für die erwachsene Population als Basis für den Evidenztransfer dargestellt und anschließend die Ergebnisse der pädiatrischen Population beschrieben:

Komplette Remission

Ziel bei der Therapie einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL ist es, eine komplette Remission zu erreichen (DGHO 2018; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2018). Mit Blinatumomab konnten 43,9 % der Patienten eine komplette Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichen. Im Vergleich zur Chemotherapie im Kontrollarm der Studie 00103311 (TOWER) (24,6 %) stellt dies eine statistisch signifikante Verbesserung um 19,3 % dar (RR: 1,78 [1,29; 2,47]; $p < 0,001$). Dies zeigt die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie. Somit zeigte Blinatumomab einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustands (RR=1,78; 95 %-KI [1,29; 2,47]; $p < 0,001$). Dieser Vorteil wurde durch das Erreichen einer kompletten Remission mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (RR=2,14; 95 %-KI [1,40; 3,28]; $p < 0,001$) bestätigt.

In der Studie MT103-205 konnten 38,6 % (95 %-KI [27,2 %; 51,0 %]) der Patienten eine komplette Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen und 17,1 % (95 %-KI [9,2 %; 28,0 %]) der Patienten eine komplette Remission mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichen. Damit lassen sich sowohl die Ergebnisse für eine komplette Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen (TOWER: 43,9 %; 95 %-KI [37,9 %; 50,0 %]) als auch die Ergebnisse für eine komplette Remission mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen (TOWER: 33,6 %; 95 %-KI [28,0 %; 39,5 %]) mit der Studie 00103311 (TOWER) vergleichen. Es wird deutlich, dass zwischen der pädiatrischen Population und der erwachsenen Population für den Endpunkt komplette Remission gleichgerichtete klinische Effekte von Blinatumomab in vergleichbaren Größenordnungen mit überlappenden Konfidenzintervallen vorliegen. Auch wurde im Rahmen der Quantifizierung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern keine signifikante Heterogenität für den Endpunkt komplette Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen festgestellt ($p=0,415$). Nur für den Endpunkt komplette Remission

mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von zwei Behandlungszyklen wurde eine signifikante Heterogenität festgestellt ($p=0,002$) (vgl. Tabelle 4-52). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener ist somit für den Endpunkt komplette Remission gegeben.

Das Erreichen einer kompletten Remission ist zudem Grundvoraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT. Bei Studienbeginn war kein Patient für eine Stammzelltransplantation geeignet, da die Erkrankung rezidiert bzw. refraktär war. Durch den höheren Anteil der Patienten, die mit Blinatumomab im Vergleich zu bisherigen Salvage-Chemotherapien eine komplette Remission erreichen, ist es möglich, mehr Patienten die Chance auf eine alloHSZT und damit ein Langzeitüberleben zu ermöglichen („bridge to transplant“).

Minimale Resterkrankung (MRD-Remission, MRD-Negativität)

Die MRD-Remission kann auch als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Durch die Bestimmung des MRD-Status kann festgestellt werden, ob Leukämiezellen nachweisbar sind oder vollständig zerstört wurden (Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2018). Die Feststellung des MRD-Status gehört in Deutschland zum Versorgungsstandard (DGHO 2018). Die MRD-Remission ist dabei definiert als die Reduktion der Leukämiezellen unter ein Level von 10^{-4} , was weniger als einer Leukämiezelle unter 10.000 Zellen entspricht und als MRD-Negativität bezeichnet wird. Eine komplette MRD-Remission wird erreicht, wenn der analysierte Marker unterhalb der Nachweisgrenze liegt. Das Erreichen einer MRD-Remission ist essentiell in der Therapie der B-Vorläufer-ALL, da die MRD-Negativität einen der bedeutendsten prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg und die Prognose der Patienten darstellt (Berry et al. 2017; Brüggemann et al. 2012; Topp et al. 2012) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Der G-BA hat anerkannt, dass „das Erreichen der MRD-Negativität als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie angesehen wird und in Studien ein Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und Rezidiven bzw. Mortalität gezeigt werden konnte“ (G-BA 2017c).

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten in der Studie 00103311 (TOWER) 29,9 % der Patienten eine MRD-Remission, während nur 14,2 % der Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm dieses tiefe Ansprechen erreichten (RR=2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$). Die vergleichsweise hohe MRD-Remissionsrate zeigt die ausgeprägte therapeutische Wirksamkeit von Blinatumomab in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten.

Diese Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) sind konsistent mit den Ergebnissen aus der Studie MT103-205 (MRD-Remissionsrate: 21,4 %; 95 %-KI [9,2 %; 28,0 %]; komplette MRD-Remissionsrate: 21,4 %; 95 %-KI [9,2 %; 28,0 %]) mit überlappenden Konfidenzintervallen. Auch wurde im Rahmen der Quantifizierung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern keine signifikante Heterogenität für den Endpunkt MRD-Remission festgestellt ($p=0,133$ und $p=0,693$) (vgl. Tabelle 4-52). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der

pädiatrischen Population und der Population Erwachsener ist somit auch für den Endpunkt MRD-Remission gegeben.

Fazit zur Morbidität

Die Ergebnisse der Extrapolation zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 zeigen gleichgerichtete klinische Effekte für die komplette Remission sowie die komplette MRD-Remission und untermauern insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener ist somit für die Kategorie Morbidität nachgewiesen. Aufgrund dieser Vergleichbarkeit ist die Evidenz von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) für die Kategorie Morbidität auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

Lebensqualität

Daten zur Bewertung der Lebensqualität wurden in der Studie 00103311 (TOWER) mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Dieser Fragebogen ist bei pädiatrischen Krebspatienten nicht validiert. Zudem ist die Erfassung von patientenberichteten Ergebnissen und gesundheitsbezogenen Daten zur Lebensqualität von pädiatrischen Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL aufgrund der geringen Patientenpopulation, des Alters (z.T. noch nicht sprachfähige Kleinkinder) und der schlechten Prognose im Zusammenhang mit der Erkrankung eine Herausforderung. Daher wurden in der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 keine Studienergebnisse zu der Nutzenkategorie Lebensqualität erhoben, sodass aufgrund fehlender Daten eine Übertragbarkeit der Lebensqualitätsergebnisse nicht möglich ist. Dennoch ist davon auszugehen, dass Blinatumomab bei Kindern aufgrund der besseren Wirksamkeit und des besseren Nebenwirkungsprofils ähnlich starke Vorteile bzgl. der Lebensqualität zeigt wie in der Erwachsenenpopulation.

Sicherheit

Bei Berücksichtigung der bedeutsamen Unterschiede in den Behandlungszeiten zwischen Blinatumomab (89,0 Patientenjahren) und Chemotherapie im Vergleichsarm (14,8 Patientenjahren) in der Studie 00103311 (TOWER) zeigten sich für alle UE-Kategorien statistisch signifikante Vorteile für Blinatumomab basierend auf einer expositionsadjustierten Inzidenzrate auf Patientenebene.

Ohne Adjustierung der Expositionsdauer traten in der Studie 00103311 (TOWER) bei 98,5 % der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, bzw. 99,1 % unter Chemotherapie UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf. Bei einer Behandlung mit Blinatumomab traten weniger UE von Grad 3 CTCA oder höher nach Therapiebeginn auf (86,5 %), gegenüber einer Behandlung mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm (91,7 %). UE nach Therapiebeginn, die zum Therapieabbruch führten (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 12,4 % vs. 8,3 %), therapiebedingte Therapieabbrüche (7,1 % bzw. 7,3 %)

sowie Todesfälle aufgrund von UE nach Therapiebeginn (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 19,1 % vs. 17,4 %) waren im gleichen Umfang bei beiden Behandlungsarmen vorhanden, während therapiebedingte Todesfälle mehr als doppelt so häufig unter Chemotherapie auftraten (3,0 % vs. 7,3 %).

Die Ergebnisse der Extrapolation zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 zeigen eine vergleichbare Verträglichkeit von Blinatumomab bei Kindern und Erwachsenen.

Die Raten unerwünschter Ereignisse (98,5 % vs. 100 %), UE von mindestens Grad 3 CTCAE (86,5 % vs. 87,1 %), SUE (61,8 % vs. 55,7 %), Therapieabbrüchen (12,4 % vs. 5,7 %) und Todesfällen aufgrund von UE (19,1 % vs. 15,7 %) waren zwischen Studie 00103311 (TOWER) bei Erwachsenen und Studie MT103-205 bei Kindern vergleichbar.

Die klinisch relevantesten Nebenwirkungen von Blinatumomab sind neurologische Ereignisse und ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS). Bei pädiatrischen Patienten traten in Studie MT103-205 etwas weniger neurologische Ereignisse insgesamt bzw. von mindestens Grad 3 CTCAE auf als bei erwachsenen Patienten in Studie 00103311 (TOWER) (24,3 % vs. 61,0 % bzw. 5,7 % vs. 9,4 %). Ein CRS trat in vergleichbarer Häufigkeit in Studie MT103-205 bei Kindern und in Studie 00103311 (TOWER) bei Erwachsenen auf (11,4 % vs. 16,1 % bzw. CRS von mindestens Grad 3 CTCAE: 5,7 % vs. 4,9 %).

Die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie drückt sich in Studie 00103311 (TOWER) bei Erwachsenen insbesondere in der deutlich geringeren Rate schwerer Infektionen von mindestens Grad 3 CTCAE aus (34,1 % vs. 52,3 %). In Studie MT103-205 bei der pädiatrischen Population traten unter Blinatumomab im Vergleich zu erwachsenen Patienten sogar nochmals etwas weniger Infektionen von mindestens Grad 3 CTCAE auf (25,7 %).

Aus der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) für die Population Erwachsener und der Studie MT103-205 für die pädiatrische Population liegt insgesamt ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Blinatumomab vor. Auch wurde im Rahmen der Quantifizierung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern mit Ausnahme von ausgewählten SUE insgesamt keine signifikante Heterogenität für die Nutzenkategorie Sicherheit festgestellt (vgl. Tabelle 4-52). Die Evidenz der Ergebnisse der Nutzenkategorie Sicherheit von Blinatumomab auf Basis der Studie 00103311 (TOWER) ist auf die pädiatrische Population im vorliegenden Anwendungsgebiet damit übertragbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Im Folgenden wird zunächst die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) auf den deutschen Versorgungskontext und darauf aufbauend die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MT103-205 auf den deutschen Versorgungskontext bewertet.

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

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Studiendesigns wurden in den Leitlinien keine eindeutigen Therapieempfehlungen für Patienten mit refraktärer und rezidivierender ALL publiziert (DGHO 2017; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2016). Folglich standen dem Prüfarzt für die Chemotherapie im Vergleichsarm vier verschiedene Therapieregimes zur Verfügung. Diese zur Verfügung stehenden Wirkstoffe sind in der Indikation der refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁺, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL nur eine Notfalllösung. Diese Variationsmöglichkeiten für den Arzt bei der Auswahl einer Chemotherapie im Vergleichsarm ermöglichten eine entsprechende Reaktion auf das vorangegangene Erstregime, die Salvage-Therapie oder spezielle Kontraindikationen beim Patienten. Die gewählten Therapieregime entsprechen den verbreiteten Therapieoptionen, die dem deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext entsprechen (DGHO 2018; Gökbuget et al. 2012b; Hoelzer et al. 2016; NCCN 2018).

Die Studie MT103-205, deren Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab die Übertragbarkeit der Evidenz aus der Population Erwachsener auf die Population der Kinder und Jugendlichen ab einem Jahr wie beschrieben belegt, wurde in Anlehnung an nationale (GPOH) und internationale Leitlinien (NCCN) Diagnostik und Therapie der pädiatrischen ALL entwickelt. Relevant für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Beteiligung von 10 Studienzentren in Deutschland. Der Prozentsatz aller Patienten, die einen weißen ethnischen Hintergrund hatten, war mit 87,3 % im 5/15 µg/m²/Tag FAS am höchsten. Ein hoher Anteil der Patienten in dieser Studie MT103-205 wurde in Europa behandelt, mit einem Gesamtanteil von 68,6 % der Patienten im 5/15 µg/m²/Tag FAS, während 25,7 % der Patienten dabei aus Deutschland kamen (Amgen 2015a).

Die bisherigen Therapieoptionen der pädiatrischen ALL versprechen zwar gute Erfolgchancen in der Erstbehandlung. Dagegen überleben allerdings nur etwa 25 bis 40 % der pädiatrischen Patienten mit einer rezidivierten ALL trotz intensiver und zum Teil hochdosierter

Chemotherapie sowie allogener HSZT. Damit unterscheidet sich die Heilungsrate nur unwesentlich von der bei Erwachsenen (Bartram et al. 2012; Yiallourous 2018). Diese Behandlungsergebnisse werden durch bisher sehr aggressive Therapiemaßnahmen erzielt, die durch akute Nebenwirkungen sowie Langzeitfolgen aufgrund von Therapietoxizität das weitere Leben der jungen Patienten sehr stark beeinträchtigen können. Seit wenigen Monaten ist auch Tisagenlecleucel (Kymriah®), eine so genannte CAR-T-Zell-Therapie, zur Behandlung einer B-Zell-ALL, die refraktär ist, bei Rezidiv nach Transplantation oder bei zweitem oder späterem Rezidiv bei Patienten im Alter bis 25 Jahren zugelassen (EC 2018). Bei der CAR-T-Zell-Therapie – CAR steht für Chimeric Antigen Receptor – handelt es sich um eine neuartige Krebsimmuntherapie, bei der gentechnologisch veränderte, patienteneigene T-Zellen mit synthetischen antigenspezifischen Rezeptoren zur Anwendung kommen.

Die Behandlung eines pädiatrischen Patienten mit ALL erfolgt gemäß der Leitlinie in mehreren Therapieabschnitten, die sich in der Dauer, der eingesetzten Medikamentenkombination, der Intensität und der Zielsetzung unterscheiden. Die Behandlung in den einzelnen Therapieabschnitten orientiert sich am jeweiligen Therapieprotokoll nach ärztlicher Maßgabe (GPOH 2016).

Zusammenfassend gewährt neben der Studie 00103311 (TOWER) die Studie MT103-205 eine eindeutige Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Sie ist somit auch einwandfrei geeignet, die Relevanz von Blinatumomab in der pädiatrischen Population zu beurteilen. Auch die Vergleichbarkeit der beiden Studien ist gegeben.

Zusammenfassung der Bestimmung des Zusatznutzens von Blinatumomab

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. Die jährliche Inzidenzrate für ALL liegt bei etwa drei bis fünf Fällen pro 100.000 Kindern pro Jahr; in Deutschland erkranken jährlich ungefähr 500 Kinder und Jugendliche neu an ALL.

Mit den heutigen Chemotherapie-Regimen als Erstlinientherapie erreicht der Großteil der mit einer ALL neu diagnostizierten Kinder und Jugendlichen eine Remission, die Überlebensrate liegt bei ca. 80-90 % (Bartram et al. 2012; Ceppi et al. 2014; Hunger und Mullighan 2015; Oskarsson et al. 2016; Yiallourous 2018). Allerdings tritt bei etwa 20 % der Kinder ein Rezidiv auf, dies betrifft ca. 90 Kinder pro Jahr in Deutschland. Trotz des Gesamterfolgs in der Behandlung von neu diagnostizierter ALL bleiben die Heilungsraten bei Kindern im Rezidiv gering (Martin et al. 2012). Dies hat zur Folge, dass die rezidierte ALL weiterhin die häufigste Todesursache in der pädiatrischen Onkologie ist (Smith et al. 2010). Eine Verbesserung der Behandlung für diese Kinder ist daher dringendst notwendig.

Der Großteil der Kinder mit rezidivierter ALL (>85 %) erreicht eine zweite Remission. Allerdings ist der Erhalt der Remission sehr viel schwieriger. Die meisten Kinder, bei denen einmal ein Rezidiv aufgetreten ist, rezidivieren erneut und versterben letztlich an der Erkrankung (Martin et al. 2012). Die Heilungsrate der rezidierten ALL beträgt nur noch 25 –

40 % (Bartram et al. 2012; Yiallourous 2018). Frührezidive oder eine refraktäre Erkrankung, bei der eine Remission bei der Erstlinientherapie gar nicht erst erreicht werden kann, sind prognostisch besonders ungünstig. Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtert sich die Prognose nochmals erheblich. Ab dem 2. Rezidiv sind die Ansprechraten sehr niedrig. Diese niedrigen Ansprechraten bei wiederholten Rezidiven übertragen sich in äußerst geringe Überlebenschancen. Nur wenige Daten sind zu der dramatischen Überlebenssituation bei Kindern mit wiederholt rezidivierter ALL veröffentlicht. Die Langzeitüberlebensraten liegen bereits im 2. Rezidiv bei nur 4 – 27 % (Yamanaka et al. 2012).

Wie bei neu diagnostizierter ALL ist auch im Rezidiv das primäre Behandlungsziel, eine erneute komplette Remission zu erreichen. Dies erfolgt in der Regel mit einem intensiven Induktions-Polychemotherapie-Regime sowie einer Prophylaxe des Zentralnervensystems mit intrathekaler Chemotherapie. Häufig werden bei der Rezidivtherapie nochmals die gleichen Chemotherapeutika eingesetzt, die bereits bei der Primärtherapie Anwendung fanden, so dass sich die Toxizitäten, die diese Medikamente verursachen, addieren.

Neue Wirkstoffe mit innovativen Wirkprinzipien werden dringend gebraucht, um die immer noch sehr schlechten Therapieerfolge von Kindern mit ALL im Rezidiv zu verbessern und die langfristige, Chemotherapie-bedingte Morbidität von überlebenden Kindern zu reduzieren. Diese Wirkstoffe würden nicht nur dabei helfen, dass bis zu 10 % der Kinder, die letztendlich an dieser Erkrankung versterben, überleben könnten, sondern auch konventionelle Chemotherapeutika ersetzen, die langfristige Nebenwirkungen mit Einfluss auf die Lebensqualität der überlebenden Kinder haben.

Moderne Technologien haben es ermöglicht, spezifische Targets wie das Oberflächenantigen CD19 auf malignen Blasten zu identifizieren, die in Leukämie-Therapien verwendet werden können. Medikamente wie Blinatumomab können dazu beitragen, höhere Heilungsraten zu erzielen, während frühe und späte behandlungsbedingte Morbiditäten bei den betroffenen Kindern reduziert werden.

Blinatumomab, ein BiTE[®]-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist der erste innovative Wirkstoff für Patienten mit Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL, der in den letzten zwei Dekaden zugelassen wurde. Blinatumomab ist spezifisch für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL zugelassen. Somit trägt Blinatumomab erheblich dazu bei, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser seltenen, malignen Erkrankung zu decken. Mit Blinatumomab ist es möglich, diesen schwer zu behandelnden Patienten mit einer gut verträglichen Mono-Immuntherapie eine neue und wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung zu geben (Stein et al. 2018).

Dieser Wert von Blinatumomab wurde im Rahmen der (frühen) Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V auch von dem G-BA anerkannt. Der G-BA hat in der Nutzenbewertung von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer-ALL das Ausmaß des Zusatznutzens als **beträchtlich** eingestuft, da eine bisher

nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt wurde (G-BA 2017c).

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Blinatumomab in der Zulassungserweiterung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL wurde für die pädiatrische Population ein Evidenztransfer durchgeführt. Grundlage dafür bildete die Evidenz der Studie 00103311 (TOWER).

Fazit zum Evidenztransfer

Es wurde im kompletten Dossier nachgewiesen, dass ein Evidenztransfer sowohl aus qualitativer als auch quantitativer Sicht angemessen ist:

Qualitativ

- Vergleichbarer Wirkmechanismus von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern, gemessen anhand einer Pharmakodynamikanalyse (vgl. Modul 2).
- Vergleichbares Erkrankungsbild von Blinatumomab bei Erwachsenen und Kindern, hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung, immunphänotypischer, chromosomaler und genetischer Subtypen, Prognosefaktoren der Erkrankung, klinisches Bildes, Krankheitsverlaufs und Therapiestruktur (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1).

Quantitativ

- Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab, dargelegt durch die gleichgerichteten Effekte in statistisch signifikanten Größenordnungen, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens (vgl. Tabelle 4-52).

Aufgrund der nachhaltigen deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer wurde für die Studie 00103311 (TOWER), bezogen auf die Nutzenkategorie Mortalität, ein beträchtlicher Zusatznutzen von Blinatumomab festgestellt (G-BA 2017c). Durch die dargelegte Vergleichbarkeit der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 im Rahmen des Evidenztransfers kann die Nutzenbewertung des G-BA von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁻ r/r B-Vorläufer-ALL auf die pädiatrische Population übertragen werden.

Zusammenfassend ergibt sich der Zusatznutzen bei bisher schwer zu behandelnden Patienten mit gravierenden krankheitsbedingten Symptomen (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2) aufgrund folgender Punkte:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.

- Neben der Vergleichbarkeit auf Ebene des Wirkmechanismus des Arzneimittels gilt auch die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes sowie die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 als gegeben. Damit sind die drei vorab definierten Kriterien der EMA für die Durchführung des Evidenztransfers erfüllt.
- Vergleichbare Ergebnisse des Überlebens unter Blinatumomab zwischen der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 (medianes Gesamtüberleben 7,7 Monate bzw. 7,5 Monate) und damit eine nahezu Verdoppelung des Überlebens unter Blinatumomab (7,7 Monate vs. 4,0 Monate unter Chemotherapie im Vergleichsarm in der Studie 00103311 (TOWER)).
- Hohe, vergleichbare Rate an Patienten mit kompletter Remission unter Blinatumomab in der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 (43,9 % bzw. 38,6 %) sowie mit kompletter MRD-Remission (23,6 % bzw. 21,4 %) und damit Linderung bzw. Verschwinden der krankheitsspezifischen Symptome (bridge to transplant).
- Das Sicherheitsprofil von Blinatumomab in der Studie MT103-205 war konsistent zu dem aus der Studie 00103311 (TOWER) und stellt eine gute Verträglichkeit dar.
- Eindeutige Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) und der Studie MT103-205 auf den deutschen Versorgungskontext durch hohen Anteil deutscher Studienzentren (Studie 00103311 (TOWER): 12 Studienzentren; Studie MT103-205: 10 Studienzentren) sowie Patienten aus Deutschland (Studie 00103311 (TOWER): 10,1 %; Studie MT103-205: 25,7 %) in beiden Studien.

Bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit einer refraktären oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach allogener HSZT rezidivierten Ph⁻, CD19⁺ B-Vorläufer-ALL besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame, gut verträgliche Mono-Immuntherapie zur Verfügung, die im Vergleich zur bisherigen Salvage-Chemotherapie die Chance auf ein verlängertes Leben und Heilung beträchtlich erhöht und die Erkrankung spürbar lindert. Mittels des Evidenztransfers konnte die Evidenz der Studie 00103311 (TOWER) auf die Studie MT103-205 übertragen werden und damit der Zusatznutzen in der pädiatrischen Population belegt werden. Beruhend auf der methodisch hochwertigen Evidenz aus der Studie 00103311 (TOWER) ist somit insgesamt das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist, als **beträchtlich** einzustufen.

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 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). 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 2006¹⁷) 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 2006¹⁸) 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:

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁶ 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.

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ 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 4-54: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
00103311 (NCT02013167) (TOWER)	Ja (Amgen 2016a)	Ja ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2018) EU CTR (EU CTR 0000a) PharmnetBund (PharmnetBund 0000b) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2018)	Ja (Kantarjian et al. 2017; Topp et al. 2016)
MT103-205 (NCT01471782)	Ja (Amgen 2015b)	Ja ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2017) EU CTR (EU CTR 0000b) PharmnetBund (PharmnetBund 0000a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2016)	Ja (Stackelberg et al. 2016)

4.7 Referenzliste

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

1. Amgen 2013. *Protokoll Studie MT103-205: A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on file.*
2. Amgen 2014. *Statistical Analysis Plan for Study MT103-205. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and*

Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on file.

3. Amgen 2015a. *Appendix 16.1.4 zum Studienbericht Studie MT103-205: A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on file.*
4. Amgen 2015b. *Studienbericht Studie MT103-205: A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Clinical Study Report: 00103205. Data on file.*
5. Amgen 2016a. *Studienbericht Studie 00103311 (TOWER): A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). Data on file.*
6. Amgen 2016b. *Supplemental Studienbericht Studie MT103-205 Final Analysis - A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Data on file.*
7. Amgen 2017. *Zusätzliche Analysen der TOWER-Studie. Data on file.*
8. Amgen 2018a. *Post-hoc Analysen zu ausgewählten Themen der TOWER Studie. Data on file.*
9. Amgen 2018b. *Zusätzliche Analysen der Studie MT103-205. Data on file.*
10. Amgen 2019a. *Fachinformation BLINCYTO®: Stand Januar 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 25.01.2019.*
11. Amgen 2019b. *Summary of Product Characteristics BLINCYTO®. Data on file.*
12. Bader P., Kreyenberg H., Henze G. H. R. et al. 2009. *Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 27 (3), S. 377–384.*
13. Bartram C. R., Schrauder A., Köhler R. et al. 2012. *Akute lymphoblastische Leukämie bei Kindern: Therapiesteuerung durch den Nachweis von MRD (minimal residual disease). Übersichtsarbeit. Deutsches Ärzteblatt 109 (40), S. 652–658.*
14. Bergfelt E., Kozlowski P., Ahlberg L. et al. 2015. *Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older*

- patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study. Medical Oncology 32 (4), S. 135.*
15. Berry D. A., Zhou S., Higley H. et al. 2017. *Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. JAMA oncology ePub, S. e170580.*
 16. Bonifant C. L., Jackson H. J., Brentjens R. J. et al. 2016. *Toxicity and management in CAR T-cell therapy. Molecular Therapy Oncolytics 3, S. 16011.*
 17. 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.*
 18. Brentjens R. J., Davila M. L., Riviere I. et al. 2013. *CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. Science Translational Medicine 5 (177), S. 177ra38.*
 19. Brüggemann M., Raff T. und Kneba M. 2012. *Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? Blood 120 (23), S. 4470–4481.*
 20. 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): AM-NutzenV.*
 21. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV): AM-NutzenV.*
 22. Cancer.Net Editorial Board (CancerNet) 2016. *Leukemia - Acute Lymphocytic - ALL - Treatment Options. Verfügbar unter: <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment-options>, abgerufen am: 11.10.2016.*
 23. Ceppi F., Cazzaniga G., Colombini A. et al. 2014. *Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: Prediction and prevention. Expert Review of Hematology 8 (1), S. 1–14.*
 24. Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E. et al. 2007. *Revised response criteria for malignant lymphoma. Journal of Clinical Oncology 25 (5), S. 579–586.*
 25. ClinicalTrials.gov 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01471782. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471782>, abgerufen am: 29.11.2018.*
 26. ClinicalTrials.gov 2018. *Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT02013167. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02013167>, abgerufen am: 29.11.2018.*
 27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2017. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie - C91.00: Empfehlung der*

- Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2017. Verfügbar unter: www.onkopedia.com, abgerufen am: 02.07.2018.*
28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie - C91.00: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@/@view/pdf/index.pdf>, abgerufen am: 09.03.2018.*
29. Deutsches Kinderkrebsregister 2016. *Lymphatische Leukämien: Region: Deutschland, Zeitraum: 2009 bis 2015. Verfügbar unter: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ergebnisse/auswertungen-im-detail/leukaemien/lymphatische-leukaemien/dall-u18.html>, abgerufen am: 16.03.2018.*
30. Eckert C., Biondi A., Seeger K. et al. 2001. *Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Lancet (London, England) 358 (9289), S. 1239–1241.*
31. Eckert C., Stackelberg A. von, Seeger K. et al. 2013. *Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 49 (6), S. 1346–1355.*
32. EU Clinical Trials Register (EU CTR) 0000a. *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): EudraCT Number: 2013-000536-10. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024264-18/results>, abgerufen am: 14.12.2018.*
33. EU Clinical Trials Register (EU CTR) 0000b. *A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE®: EudraCT Number: 2010-024264-18. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024264-18/results>, abgerufen am: 14.12.2018.*
34. Europäische Kommission (EC) 2006. *VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. data on file.*
35. Europäische Kommission (EC) 2018. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 23.8.2018: über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Kymriah - Tisagenlecleucel" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180823142108/dec_142108_de.pdf, abgerufen am: 14.12.2018.*

36. Europäisches Parlament und Rat 2001. *Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln* ABl. L 121 von 1.5.2001. *Data on file*.
37. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95/Rev.4*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf, abgerufen am: 17.07.2017.
38. European Medicines Agency (EMA) 2014. *European Medicines Agency decision P/0145/2014 of 13 June 2014 on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for blinatumomab (EMEA-000574-PIP02-12)*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500169951.pdf, abgerufen am: 01.02.2018.
39. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Assessment report BLINCYTO. EMEA/H/C/003731/0000. EMA/CHMP/469312/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003731/WC500198227.pdf, abgerufen am: 26.04.2017.
40. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *European Medicines Agency decision P/0014/2016 of 29 January 2016 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for blinatumomab (EMEA-000574-PIP02-12-M01)*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500203858.pdf, abgerufen am: 01.02.2018.
41. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Draft*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf, abgerufen am: 12.03.2018.
42. European Medicines Agency (EMA) 2016c. *Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development*,
43. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Assessment report BLINCYTO (blinatumomab): EMEA/H/C/003731/II/0018. EMA/561153/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/blincyto-h-c03731-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf, abgerufen am: 11.12.2018.
44. Gaynon P. S., Desai A. A., Bostrom B. C. et al. 1997. *Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review*. Cancer 80 (9), S. 1717–1726.

45. 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, abgerufen am: 21.09.2016.
46. 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 - Decitabin.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2300/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_TrG.pdf, abgerufen am: 21.09.2016.
47. 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, abgerufen am: 26.09.2016.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - 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, abgerufen am: 30.04.2018.
49. 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 - Propranolol.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_TrG.pdf, abgerufen am: 29.08.2018.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf, abgerufen am: 26.09.2016.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-201_TrG.pdf, abgerufen am: 26.09.2016.

ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf, abgerufen am: 30.04.2018.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Beschluss Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf): über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf, abgerufen am: 30.01.2018.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Blinatumomab: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1971/2017-06-15_Nutzenbewertung_G-BA_%20Blinatumomab-D-289.pdf, abgerufen am: 19.10.2017.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): 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, abgerufen am: 30.04.2018.
55. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4456/2017-07-06_AM-RL-XII_Vandetanib_D-270_TrG.pdf, abgerufen am: 30.04.2018.**
56. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4805/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_nAWG_D-304_TrG.pdf, abgerufen am: 30.04.2018.**
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *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, abgerufen am: 11.12.2018.
58. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL): Kompetenznetz Leukämie*. Verfügbar unter:

http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html, abgerufen am: 03.05.2017.

59. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2016. *Akute lymphoblastische Leukämie – ALL im Kindesalter: S1 Leitlinie im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) - Langfassung. AWMF-Register Nr. 025/014*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf, abgerufen am: 13.07.2017.
60. Gökbüget N., Dombret H., Ribera J.-M. et al. 2016. *International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia*. *Haematologica* 101 (12), S. 1524–1533.
61. Gökbüget N., Kneba M., Raff T. et al. 2012a. *Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies*. *Blood* 120 (9), S. 1868–1876.
62. Gökbüget N., Raff R., Brüggemann M. et al. 2004. *Risk/MRD Adapted GMALL Trials in Adult ALL*. *Annals of Hematology* 83 (1), S. S.129-31.
63. Gökbüget N., Stanze D., Beck J. et al. 2012b. *Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation*. *Blood* 120 (10), S. 2032–2041.
64. Gore L., Locatelli F., Zugmaier G. et al. 2018. *Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia*. *Blood cancer journal* 8 (9), S. 80.
65. Hellström-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G. et al. 2003. *A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: Significant effects on quality of life*. *British journal of haematology* 120 (6), S. 1037–1046.
66. Herold G. 2016. *Innere Medizin 2016*. Selbstverl., Köln, Köln, S. 1004 Seiten.
67. Higgins J. P. T., Thompson S. G., Deeks J. J. et al. 2003. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 327 (7414), S. 557–560.
68. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H. et al. 2016. *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 27 (Suppl.5), S. v69-82.
69. Hunger S. P. und Mullighan C. G. 2015. *Acute Lymphoblastic Leukemia in Children*. *N Engl J Med* 373 (16), S. 1541–1552.
70. Jain P. L., Sasaki K., Kantarjian H. M. et al. 2015. *Outcome of Adult Patients with Philadelphia Negative B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Frontline Therapy Failure: ASH 57th Annual Meeting & Exposition 2015*.

. *Blood* 126 (23), S. 3718.

71. Kantarjian H. M., Stein A. S., Gökbuget N. et al. 2017. *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*. *New England Journal of Medicine* 376 (9), S. 836–847.
72. Ko R. H., Ji L., Barnette P. et al. 2010. *Outcome of Patients Treated for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium Study*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (4), S. 648–654.
73. Kompetenznetz Leukämie 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>, abgerufen am: 14.07.2017.
74. Lauten M., Moricke A., Beier R. et al. 2012. *Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia*. *Haematologica* 97 (7), S. 1048–1056.
75. Lee D. W., Gardner R., Porter D. L. et al. 2014. *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome*. *Blood* 124 (2), S. 188–195.
76. Lehmann B., Mentzer D., Fischer T. et al. 2009. *Klinische Prüfung an Kindern im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Anforderungen, der Sicherstellung der korrekten Behandlung und ethischen Aspekten*. *Bundesgesundheitsblatt* 2009 (52), S. 410–416.
77. Martin A., Morgan E. und Hijjiya N. 2012. *Relapsed or Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Pediatric Drugs* 14 (6), S. 377–387.
78. Maude S. L., Barrett D., Teachey D. T. et al. 2014. *Managing Cytokine Release Syndrome Associated With Novel T Cell-Engaging Therapies*. *The Cancer Journal* 20 (2), S. 119–122.
79. National Cancer Institute (NCI) 2018. *Diagnosis and Staging: Prognosis: Understanding the Difference Between Cure and Remission*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis#cure-remission-difference>, abgerufen am: 18.12.2018.
80. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*. Verfügbar unter: www.nccn.org, abgerufen am: 02.07.2018.
81. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 1.2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf, abgerufen am: 28.03.2018.
82. O'Brien S. M., Thomas D. A., Ravandi F. et al. 2008. *Outcome of Adults with Acute Lymphocytic Leukemia After Second Salvage Therapy*. *Cancer* 113 (11), S. 3186–3191.

83. Oriol A., Vives S., Hernández-Rivas J.-M. et al. 2010. *Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group*. *Haematologica* 95 (4), S. 589–596.
84. Oskarsson T., Söderhäll S., Arvidson J. et al. 2016. *Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome*. *Haematologica* 101 (1), S. 68–76.
85. PharmnetBund 0000a. 2010-024264-18 *A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): EudraCT number: 2010-024264-18*. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/behoerden/clinical-trials/index.html>, abgerufen am: 29.11.2018.
86. PharmnetBund 0000b. 2013-000536-10 *A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study): EudraCT number: 2013-000536-10*. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/behoerden/clinical-trials/index.html>, abgerufen am: 29.11.2018.
87. Pui C.-H. und Evans W. E. 2006. *Treatment of acute lymphoblastic leukemia*. *The New England journal of medicine* 354 (2), S. 166–178.
88. Pui C.-H., Relling M. V. und Downing J. R. 2004. *Acute Lymphoblastic Leukemia*. *The New England journal of medicine* 350 (15), S. 1535–1548.
89. Pui C.-H., Robison L. L. und Look A. T. 2008. *Acute lymphoblastic leukaemia*. *The Lancet* 371 (9617), S. 1030–1043.
90. 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.
91. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W. D. et al. 1994. *Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86*. *Blood* 84 (9), S. 3122–3133.
92. 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.
93. Rocha J. M. C., Xavier S. G., de Lima Souza M. E. et al. 2016. *Current Strategies for the Detection of Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 8 (1), S. e2016024.

94. Saltman D., Barlev A., Seshagiri D. et al. 2015. *Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians*. BMC Cancer 15, S. 771.
95. Schrappe M., Hunger S. P., Pui C.-H. et al. 2012. *Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia*. The New England journal of medicine 366 (15), S. 1371–1381.
96. Scrideli C. A., Assumpcao J. G., Ganazza M. A. et al. 2009. *A simplified minimal residual disease polymerase chain reaction method at early treatment points can stratify children with acute lymphoblastic leukemia into good and poor outcome groups*. Haematologica 94 (6), S. 781–789.
97. Sebban C., Browman G. P., Lepage E. et al. 1995. *Prognostic value of early response to chemotherapy assessed by the day 15 bone marrow aspiration in adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective analysis of 437 cases and its application for designing induction chemotherapy trials*. Leukemia research 19 (11), S. 861–868.
98. 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.
99. Smith M. A., Seibel N. L., Altekruze S. F. et al. 2010. *Outcomes for Children and Adolescents with Cancer: Challenges for the Twenty-First Century*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 28 (15), S. 2625–2634.
100. Stackelberg A. von, Locatelli F., Zugmaier G. et al. 2016. *Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 34 (36), S. 4381–4389.
101. Stein A. S., Larson R. A., Schuh A. C. et al. 2018. *Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia*. Blood advances 2 (13), S. 1522–1531.
102. Stein A. S., Topp M. S. und Gökbuget N. 2014. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Following anti-CD19 BiTE® Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL)*. Data on file.
103. 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.
104. Topp M. S., Zimmerman Z. F. und Cannell P. 2016. *Health-related quality of life (HRQoL) of blinatumomab versus standard of care (SOC) chemotherapy in patients with relapsed or refractory philadelphia negative B-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER): ASH 58th Annual Meeting & Exposition 2016*

- . Blood 128 (22), S. 222.
105. Uderzo C., Dini G., Locatelli F. et al. 2001. *Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies*. Haematologica 86 (1), S. 1–7.
106. van Dongen J. J. M., Seriu T., Panzer-Grumayer E. R. et al. 1998. *Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood*. Lancet (London, England) 352 (9142), S. 1731–1738.
107. 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.
108. Walter R. B., Kantarjian H. M., Huang X. et al. 2010. *Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study*. Journal of Clinical Oncology 28 (10), S. 1766–1771.
109. WHO ICTRP 2016. *A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE[®] Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): EUCTR2010-024264-18-DE*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>, abgerufen am: 29.11.2018.
110. 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 Bprecursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) - TOWER Study: EUCTR2013-000536-10-IT*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10, abgerufen am: 14.12.2018.
111. Yamanaka J., Bon V., Schrauder A. et al. 2012. *Risk Factors, Treatment and Outcome of 2nd Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Results of the ALL-REZ BFM Registry: Abstract*. Blood 120 (21), S. 668.
112. Yiallouros M. 2018. *Akute lymphoblastische Leukämie (ALL): Kurzinformation Kinderkrebsinfo*. Verfügbar unter: https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinformation26102018-Header_ger.pdf, abgerufen am: 13.12.2018.
113. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2018. *ALL - Anzahl der Neuerkrankungen von 2010 bis 2014. Data on file*.
114. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁹ 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. Sowohl für die reguläre Recherche, wie auch für den Evidenztransfer wurde auf die selbe Suchstrategie und Extraktion der Treffer zurückgegriffen. Es wurde in der Suchstrategie keine Einschränkung auf Kinder oder Jugendliche vorgenommen. Die Treffer wurden anhand verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend sondiert.

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

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.11.2018	
Zeitsegment	1988 bis 2018 Woche 48	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
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
13	7 and 12	807

Datenbankname	Epub Ahead of Print, InProcess & Other NonIndexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.11.2018	
Zeitsegment	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to November 26, 2018	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
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
12	7 and 11	252

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2017	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.11.2018	
Zeitsegment	1999 – October 2018	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2754
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
12	9 or 10 or 11	84
Zusammenfassung		
13	8 and 12	45

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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 21, 2018	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.11.2018	
Zeitsegment	2005 – November 21, 2018	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	96
9	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	1
10	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	1
11	Bispecific antibod*.af.	1
12	9 or 10 or 11	2
Zusammenfassung		
13	8 and 12	1

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	29.11.2018
Suchstrategie	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR MT 103 OR AMG103 OR AMG-103 OR AMG 103
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Blinatumomab+OR+Blincyto*+OR+MT103+OR+MT-103+OR+MT+103+OR+AMG103+OR+AMG-103+OR+AMG+103&cntry=&state=&city=&dist=
Treffer	57

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	29.11.2018
Suchstrategie	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR MT 103 OR AMG103 OR AMG-103 OR AMG 103
Link	Nicht verfügbar
Treffer	130 Treffer zu 65 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	14.12.2018
Suchstrategie	"Blinatumomab" OR "Blincyto*" OR "MT103" OR "MT-103" OR "MT 103" OR "AMG103" OR "AMG-103" OR "AMG 103"
Link	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&orphanimp=true
Treffer	20

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	29.11.2018
Suchstrategie	?Blinatumomab? (Title) OR ?Blincyto? (Title) OR ?MT103? (Product Name/Code) OR ?MT-103? (Product Name/Code) OR ?MT 103? (Product Name/Code) OR ?AMG103? (Product Name/Code) OR ?AMG-103? (Product Name/Code) OR ?AMG 103? (Product Name/Code)
Link	Nicht verfügbar
Treffer	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 UntersuchungenRecherche im AWG:

Referenznummer	Referenz	Ausschlussgrund
1	NCT02101853 2018. <i>Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Risk-Stratified Randomized Phase III Testing of Blinatumomab (NSC#765986) in First Relapse of Childhood B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)</i> . Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02101853 , abgerufen am: 17.12.2018.	A6
2	NCT02393859 2018. <i>Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL: 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</i> . Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02393859 , abgerufen am: 17.12.2018.	A6
3	Zhang J., McCastlain K., Yoshihara H. et al. 2016. <i>Blinatumomab has activity in pediatric patients with advanced BCP-ALL</i> . Cancer Discovery 6 (12), S. 1304	A6

Recherche im Rahmen des Evidenztransfers:

Referenznummer	Referenz	Ausschlussgrund
1	Barlev A., Lin V. W., Katz A. et al. 2017. <i>Estimating Long-Term Survival of Adults with Philadelphia Chromosome-Negative Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Blinatumomab Using Historical Data</i> . <i>Advances in Therapy</i> 34 (1), S. 148–155	A6
2	Gökbuget N., Kelsh M., Chia V. et al. 2016. <i>Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia</i> . <i>Blood cancer journal</i> 6 (9), S. e473	A6
3	Gökbuget N., Zugmaier G., Klinger M. et al. 2017. <i>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</i> . <i>Haematologica</i> 102 (4), S. e132-5	A6
4	Kantarjian H. M., Stein A. S., Bargou R. C. et al. 2016. <i>Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Results from 2 phase 2 studies</i> . <i>Cancer</i> 122 (14), S. 2178–2185	A6
5	Klinger M., Brandl C., Zugmaier G. et al. 2012. <i>Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab</i> . <i>Blood</i> 119 (26), S. 6226–6233	A6
6	Nägele V., Kratzer A., Zugmaier G. et al. 2017. <i>Changes in clinical laboratory parameters and pharmacodynamic markers in response to blinatumomab treatment of patients with relapsed/refractory ALL</i> . <i>Experimental Hematology & Oncology</i> 6, S. 1–14	A6
7	Topp M. S., Gökbuget N., Zugmaier G. et al. 2014. <i>Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia</i> . <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> 32 (36), S. 4134–4140	A6
8	Topp M. S., Gökbuget N., Stein A. S. et al. 2015. <i>Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study</i> . <i>The Lancet Oncology</i> 16 (1), S. 57–66	A6
9	Zhu M., Kratzer A., Johnson J. et al. 2018. <i>Blinatumomab Pharmacodynamics and Exposure-Response Relationships in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia</i> . <i>Journal of clinical pharmacology</i> 58 (2), S. 168–179	A6
10	Zugmaier G., Gökbuget N., Klinger M. et al. 2015. <i>Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment</i> . <i>Blood</i> 126 (24), S. 2578–2584	A6
11	Zugmaier G., Topp M. S., Alekar S. et al. 2014. <i>Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia</i> . <i>Blood cancer journal</i> 4 (9), S. 244-	A6

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierte(n), aber ausgeschlossene(n) 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. *Phase II Study of the BiTE® Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT00560794 / 2006-006520-19*. Studiennummer des Sponsors: MT103-202. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560794>, abgerufen am: 29.11.2018.
Ausschlussgrund: A1.
2. 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.
3. 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.

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: A2.
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 UMICA186691. 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: A1.

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: A1.

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: A1.

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: A1.

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: A6.

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: A1.

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: A1.

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_A08PAMDREW01 U10CA180820 U10CA021115 U24CA196172. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003222>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2018. *Confirmatory Phase II Study of Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01207388*. Studiennummer des Sponsors: MT103-203. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207388>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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: A1.

32. 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: A6.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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: A1.

37. 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.
38. 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: A1.
39. 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: A6.
40. 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.
41. 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: A2.
42. 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.
43. 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.
44. 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: A6.
45. 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.
46. ClinicalTrialsGOV 2018. *Provision of TCR?? T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515*. 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: A2.
47. 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.
48. 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: A1.
49. 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: A6.
50. 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: A1.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. ClinicalTrialsGOV 2018. *Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma: NCT03117751*. Studiennummer des Sponsors: TOTI7 NCI-2017-00582. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117751>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A2.

55. 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: A1.

56. 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: A6.

57. EU-Clinical Trials Register 0. *A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE(r) antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor: 2010-018314-75*. Studiennummer des Sponsors: MTI03-203. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

58. 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: 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

59. 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:2015-005009-35, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

60. 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A2.

61. 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A6.

62. 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

63. 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 Acu: 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

10, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

64. 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A2.

65. EU-Clinical Trials Register 0. *A pilot study to test the feasibility, safety and efficacy 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

66. 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: 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A6.

67. 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A6.

68. 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A6.

69. 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 Ac: 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A2.

70. EU-Clinical Trials Register 0. *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 pos: 2006-006520-19*. Studiennummer des Sponsors: MT103-202. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006520-19, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A1.

71. 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A6.

72. 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: A1.

73. 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 Re: 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A2.

74. 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 Bli: 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A2.

75. 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, abgerufen am: 14.12.2018.

Ausschlussgrund: A2.

76. 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, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

77. 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, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

78. 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, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

79. 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: A6.

80. 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.

81. PharmnetBund 0. *Eine konfirmatorische, multizentrische, einarmige Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des BiTE(r) Antikörpers Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) einer B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie: 2010-018314-75*. Studiennummer des Sponsors:

MT103-203. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

82. 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: A1.

83. PharmnetBund 0. *Offene, multizentrische, exploratorische Phase 2 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) Blinatumomab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem, diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL): 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.

84. 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 rezidivierter 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.

85. PharmnetBund 0. *Offene, multizentrische Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) MT103 bei Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) bei positiver B-Zellen-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL): 2006-006520-19.* Studiennummer des Sponsors: MT103-202. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

86. 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.

87. 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: A1.

88. PharmnetBund 0. *Unverblindete, multizentrische Studie zum erweiterten Zugang zu Blinatumomab zur Behandlung pädiatrischer und jugendlicher Patienten mit rezidivierter 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: A6.

89. WHO ICTRP 2015. *A study to treat adult patients who suffer from a low amount of remaining blood cancer cells after chemotherapy: NCT00560794 / 2006-006520-19.* Studiennummer des Sponsors: MT103-202. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006520-19-DE>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

90. 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.

91. 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.

92. 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: A6.

93. 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.

94. 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.

95. 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.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

99. 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.

100. WHO ICTRP 2018. *A Confirmatory Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BLAST): NCT01207388*. Studiennummer des Sponsors: DRKS00005163 MT103-203. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005163>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

101. 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.

102. 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: A1.

103. 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.

104. 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: A1.

105. WHO ICTRP 2018. *A study to treat adult patients with a medicine who suffer from a low amount of remaining blood cancer cells after chemotherapy: NCT01207388 / 2010-018314-75*. Studiennummer des Sponsors: *MT103-203*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018314-75-DE>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

106. 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: A6.

107. 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.

108. 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.

29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

109. 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.

110. 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: A1.

111. 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.

112. 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.

113. 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.

114. 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.

115. 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: A1.

116. 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: A1.

117. 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.

118. 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: A1.

119. 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: A1.

120. 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: A6.

121. 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: A6.

122. 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.

123. 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: A1.

124. 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: A1.

125. 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: A6.

126. 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_A08PAMDREVV01 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: A1.

127. 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.

128. 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.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. 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.

133. 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: A1.

134. 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: A6.

135. 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: A6.

136. WHO ICTRP 2018. *Lenalidomide and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02568553*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2015-01640 PHI-79 9924 UM1CA186644 UM1CA186717*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568553>, abgerufen am: 29.11.2018.

Ausschlussgrund: A1.

137. 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: A1.

138. 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: A6.

139. 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: A2.

140. 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.

141. 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.

142. 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: A6.

143. 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: A6.

144. WHO ICTRP 2018. *Provision of TCR α d T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell*

Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515. 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: A2.

145. 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: A1.

146. 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: A1.

147. 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: A1.

148. 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.

149. 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.

150. 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: A2.

151. 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: A1.

152. 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: A6.

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 4-55 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 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 00103310 (TOWER)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Studienziel: Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab gegenüber einer Standard of Care (SOC)-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph⁻) rezidivierender / refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).</p> <p>Primäres Studienziel ist die Bewertung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) von Patienten, die mit Blinatumomab (Behandlungsarm 1) oder einer SOC-Salvage-Chemotherapie (Behandlungsarm 2) behandelt werden.</p> <p>Hypothesen: Nullhypothese: Zwischen beiden Behandlungsarmen ergibt sich kein Unterschied bezüglich des OS. versus Alternativhypothese: OS unterscheidet sich in beiden Behandlungsarmen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisierte, offene Studie. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf den Behandlungsarm 1 (Blinatumomab) oder den Behandlungsarm 2 (eine von vier möglichen SOC-Salvage-Chemotherapien) randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen in der Studiendurchführung: In den Vereinigten Staaten von Amerika, Mexiko und Deutschland wurden nach der Markteinführung von Blinatumomab das Screening und die Registrierung eingestellt, um die Integrität der Studie zu gewährleisten, indem das Risiko für einen Crossover von einer SOC-Salvage-Chemotherapie zu kommerziell erhältlichem Blinatumomab reduziert wurde.</p> <p>Änderungen im statistischen Analyse-Plan (statistical analysis plan, SAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Sensitivitäts-Analyse bezogen auf das Per-Protocol-Set für den primären Endpunkt sowie für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirksamkeitsendpunkte wurde aufgrund der geringen Anzahl an wichtigen Protokoll-Abweichungen, die eine Evaluierung der Wirksamkeit beeinflussen könnten, gestrichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Zusammenfassung der Baseline-Charakteristiken wurde für Patienten, die randomisiert aber nie behandelt wurden, der Wert als Baseline-Wert definiert, der am nächsten zum und vor dem Datum der Randomisierung lag. <p>Amendment 3 (09. September 2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Voraussetzung für Erhaltungsphase: Der Schwellenwert des Anteils der Blasten im Knochenmark wurde von < 5 % auf ≤ 5 % geändert. • Ausschlusskriterium geändert: Der Zeitraum, in dem Patientinnen nach der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie schwanger werden durften, wurde von drei Monaten auf 24 Stunden verkürzt. • Ausschlusskriterium geändert: Die Anzahl der von Patientinnen zu verwendenden Verhütungsmittel wurde von zwei auf eines reduziert. Zusätzlich wurde bei der Behandlung mit einer Standardchemotherapie bezüglich der Anforderungen zur Verhütung auf die regionalen Fachinformationen / Beipackzettel verwiesen. • Ausschlusskriterien gestrichen: Patienten mit einer schwangeren Partnerin oder einer Partnerin im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, während bzw. nach der laut Protokoll vorgegebenen Therapie zu verhüten. <p>Amendment 4 (20. April 2016):</p> <p>Ergänzung der Definition von unerwünschten Ereignissen: Ein unerwünschtes Ereignis umfasst auch die Verschlechterung eines vorher existierenden Gesundheitszustandes. Eine Verschlechterung gibt einen Hinweis, dass der vorher existierende Gesundheitszustand oder die zugrunde liegende Erkrankung sich in ihrer Schwere, Frequenz und / oder Dauer mehr als erwartet, verstärkt hat und / oder mit signifikant schlechteren Auswirkungen assoziiert wird als erwartet. Ein vorher existierender Gesundheitszustand, der sich nicht mehr als erwartet während der Studie verschlechtert hat, oder der im Zusammenhang mit einer freiwilligen Intervention wie z. B. einem kosmetischen Eingriff oder einer medizinischen Maßnahme während der Studie steht, wird nicht als unerwünschtes Ereignis gewertet.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph⁻) B-Vorläufer-ALL, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ○ refraktär auf die erste Induktionstherapie oder die Salvage-Therapie,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ im unbehandelten ersten Rezidiv nach einer ersten Remissionsdauer < zwölf Monate, ○ im unbehandelten zweiten oder späteren Rezidiv oder ○ im Rezidiv, unabhängig vom Zeitpunkt, nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT). <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hat bereits eine intensive Kombinationschemotherapie in Erstbehandlung oder als nachfolgende Salvage-Therapie der ALL erhalten. • Mehr als 5 % Blasten im Knochenmark. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2. • Alter ≥ 18 zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung. • Der Patient hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet, oder sein gesetzlicher Vertreter hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet, wenn der Patient nach Ansicht des Prüfarztes nicht in der Lage war, eine schriftliche Zustimmung zu geben. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnestisch bekannte Malignität außer ALL innerhalb von fünf Jahren vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie mit Ausnahme von: <ul style="list-style-type: none"> ○ kurativ behandelte Malignität und keine bekannte aktive Erkrankung innerhalb von fünf Jahren vor Studienbeginn und mit einem geringen Rezidivrisiko nach Meinung des behandelnden Arztes, ○ adäquat behandelte Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Nachweis der Erkrankung, ○ adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne Nachweis der Erkrankung, ○ adäquat behandeltes duktales Mammakarzinom in situ ohne Nachweis der Erkrankung, ○ intraepitheliale Neoplasie der Prostata ohne Nachweis eines Prostatakarzinoms. • Diagnostizierte Burkitt-Leukämie nach WHO-Klassifikation. • Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), wie Epilepsie, Krampfanfall in der Kindheit oder im Erwachsenenalter, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom oder Psychose. Ausnahme: eine anamnestisch bekannte Leukämie mit ZNS-Befall und intrathekaler Therapie. • Aktive ALL im ZNS (bestätigt durch Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid, CSF) oder in den Testikeln (ohne klinisches Zeichen). • Isolierte extramedulläre Erkrankung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Autoimmunerkrankung oder anamnestisch bekannte Autoimmunerkrankung mit potenzieller ZNS-Beteiligung. • Autologe HSZT innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Allogene HSZT innerhalb von zwölf Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Jede aktive akute Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), Grad 2 bis 4 gemäß der Glucksberg-Kriterien, oder jede aktive chronische GvHD, die eine systemische Behandlung erfordert. • Jede systemische Therapie gegen GvHD innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Bekannte Ausschlusskriterien bzgl. der SOC-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes (laut Packungsbeilage). • Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie (die intrathekale Chemotherapie und Dexamethason sind erlaubt bis zum Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie). Hinzu kommen alle Patienten, deren Organtoxizität (außer hämatologisch) von einer vorherigen ALL Behandlung sich nicht bis auf CTCAE-Grad 1 verbessert hat. • Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Immuntherapie (z. B. Rituximab) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Patient hat zuvor eine Anti-CD 19-Therapie erhalten. • Abnorme Laborwerte entsprechend der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspartataminotransferase (AST) bzw. Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und / oder Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) und / oder Alkalische Phosphatase (ALP) \geq dem 5-fachen der oberen Grenze des Normalwerts (upper limit of normal, ULN) ○ Gesamtbilirubin (TBL) \geq dem 1,5-fachen des ULN (sofern nicht im Zusammenhang mit Gilbert- oder Meulengracht-Erkrankung) ○ Kreatinin \geq dem 1,5-fachen des ULN oder eine (berechnete) Kreatinin-Clearance < 60 ml/min • Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis-C-Virus (anti-HCV positiv). • Schwangere oder stillende Patientin oder Patientin, die innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung der letzten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie schwanger werden könnte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine hocheffektive Verhütungsmethode während der laut Protokoll vorgegebenen Therapie und über 24 Stunden nach der letzten Dosis anzuwenden. • Gleichzeitige Behandlung in einer anderen experimentellen Studie (mit einem Medizinprodukt oder Arzneimittel) oder weniger als 30 Tage seit Behandlungsende in einer solchen Studie. Dreißig Tage werden vom Tag 1 der laut Protokoll vorgegebenen Therapie berechnet. • Andere experimentelle Behandlungen während der Teilnahme an dieser Studie. • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline, eines der während der Studie verabreichten Produkte oder einen der Inhaltsstoffe. • Erneute Randomisierung in diese Studie oder vorhergehende Behandlung mit Blinatumomab. • Bestehende Zweifel beim Prüfarzt, dass der Patient alle im Protokoll vorgesehenen Studienvisiten, einschließlich der Nachbeobachtungen, würde wahrnehmen und / oder alle erforderlichen Studienprozeduren würde durchführen können. <p>Anamnestisch bekannte oder Hinweis auf eine klinisch signifikante Gesundheitsstörung oder Erkrankung (mit Ausnahme der bereits genannten und somit ausgeschlossenen), die nach der Auffassung des Prüfarztes oder Mediziners von Amgen, falls konsultiert, ein Risiko für die Sicherheit des Patienten darstellen oder die Studiendurchführung beeinträchtigen könnte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 101 Studienzentren in 21 Ländern und fünf Kontinenten (Asien, Australien, Europa, Latein- und Nordamerika) durchgeführt. Sponsor der Studie war Amgen Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungsarm 1: Blinatumomab als kontinuierliche intravenöse (i.v.) Infusion.</p> <p>Ein Zyklus hatte eine Dauer von sechs Wochen. In Woche 1 bis 4 wurde Blinatumomab über eine intravenöse Dauerinfusion appliziert. Es folgten zwei behandlungsfreie Wochen in der Induktions- und Konsolidierungsphase und acht behandlungsfreie Wochen in der Erhaltungsphase.</p> <p>Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Induktionszyklus: Tag 1 bis 7: 9 µg/Tag. Tag 8 bis 29: 28 µg/Tag. • Alle anschließenden Zyklen (zweiter Induktionszyklus, Konsolidierungszyklus, Erhaltungszyklus): Tag 1 bis 29: 28 µg/Tag. <p>Während der Screeningphase und bis zu Tag 1 des ersten Behandlungszyklus konnte Dexamethason 10 mg/m²/Tag oral oder i.v. (max. 24 mg/Tag) verabreicht werden (verpflichtend</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für Patienten mit einem Blastenanteil > 50 % oder Blasten im peripheren Blut $\geq 15.000/\mu\text{l}$). Alle Patienten erhielten Dexamethason 20 mg i.v. eine Stunde vor Beginn jedes Behandlungszyklus.</p> <p>Behandlungsarm 2: SOC-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.</p> <p>Es lag im Ermessen des untersuchenden Arztes, eines von vier verschiedenen Chemotherapieregimes auszuwählen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FLAG \pm Anthracyclin-basierte Therapie (z. B. Idarubicin 10 mg/m² am Tag 1 und 3; Fludarabin 30 mg/m² am Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m² am Tag 1 bis 5. <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosisanpassung bei Patienten > 60 Jahre: Idarubicin 5 mg/m² am Tag 1 und 3; Fludarabin 20 mg/m² am Tag 1 bis 5; Cytarabin 1 g/m² am Tag 1 bis 5). 2. HiDAC-basierte Therapie mit Cytarabin ≥ 1 g/m²/Tag \pm Anthracyclin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, z. B. native E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien. 3. Hochdosis-Methotrexat (HDMTX)-basierte Therapie (z. B. MTX 500 mg/m² bis 3 g/m² (Infusionsdauer bis zu 24 Stunden) in Kombination mit anderen Wirkstoffen, z. B. nativer E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien. 4. Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage oder Clofarabin basierte Therapie mit: Clofarabin ≥ 20 mg/m²/Tag bis zu fünf Tage. <p>Nach Initiierung sollte das Regime der SOC-Salvage-Chemotherapie nicht verändert werden. Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnten Dosismodifikationen erforderlich werden. Mit Veränderung des Therapieregimes waren die Kriterien eines Behandlungsabbruchs erfüllt. In diesem Fall sollte der Patient die Sicherheitsnachbeobachtung durchführen und während der anschließenden Langzeit-Nachbeobachtungsphase weiter überwacht werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) <p>Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der kompletten Remission (complete remission, CR) innerhalb von zwei Behandlungszyklen. • Rate der CR / CRh mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery, CRh) / CRi mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (complete remission with incomplete hematological recovery, CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS). • Dauer der CR. • Dauer der CR / CRh / CRi. • Remission der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) innerhalb von zwei Behandlungszyklen. • Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität (quality of life, QoL). • Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale (ALLSS) Score. • AlloHSZT mit oder ohne Behandlung mit Blinatumomab. <p>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE). • 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT. • Inzidenz von Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung. • Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter. <p>Definition der wichtigsten Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung. • CR ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 5 % Blasten im Knochenmark. ○ Kein Nachweis einer Erkrankung. ○ Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 100.000 pro µl und absolute Neutrophilenzahl (ANC) > 1.000 pro µl). ○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung. • CRh ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 5 % Blasten im Knochenmark. ○ Kein Nachweis einer Erkrankung. ○ Partielle Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 50.000 pro µl und ANC > 500 pro µl). ○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung. • CRi ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 5 % Blasten im Knochenmark. ○ Kein Nachweis einer Erkrankung. ○ Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 100.000 pro µl oder ANC > 1.000 pro µl). ○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • EFS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs nach Erreichen einer CR / CRh / CRi oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. • MRD-Remission ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ MRD-Wert < 10⁻⁴. ○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung mittels Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) oder Durchflusszytometrie. • QoL ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dauer ab Baseline bis zu einer Abnahme um zehn Punkte des allgemeinen Gesundheitszustandes und der QoL-Skala anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat. ○ Dauer ab Baseline bis zu einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte der einzelnen Symptom- bzw. Funktionsskalen anhand des EORTC QLQ-C30 oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat. ○ Mittlere Veränderung ab Baseline anhand des EORTC QLQ-C30. ○ Erhebung am Tag 1, (Tag 8), Tag 15, am Ende des Behandlungszyklus und der Sicherheitsnachuntersuchung mittels Fragebogen. • ALLSS-Score ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dauer ab Baseline bis zum Eintreten einer Abnahme in mindestens eine Kategorie der einzelnen Symptomskalen oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat. ○ Dauer ab Baseline bis zu einer Abnahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung des ALLSS-Gesamtscores (Summe der Einzelwertungen) zu Baseline oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat. ○ Mittlere Veränderung ab Baseline anhand des ALLSS-Gesamtscores und der Symptomskalen. Erhebung am Tag 1, Tag 8, Tag 15, am Ende des Behandlungszyklus und der Sicherheitsnachuntersuchung mittels Fragebogen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung beruhte auf der Annahme, dass für eine Power von annähernd 85 % im zweiseitigen Log-Rank-Test mit einem Gesamt-alpha von 0,05, bei einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 und einer angenommenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hazard Ratio (HR) von 0,70, im Full-Analysis-Set (FAS) 330 Todesfälle beobachtet werden müssen.</p> <p>Um 330 Todesfälle beobachten zu können, sollten etwa 400 Patienten randomisiert werden. Zusätzlich wurden folgende Annahmen zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein medianes OS von 4,2 Monaten in der Kontrollgruppe, • eine über 25 Monate gestaffelte Rekrutierungsphase (8 % der gesamten Patientenrekrutierung in den Monaten 1 bis 7, 22 % in den Monaten 8 bis 14 und 70 % in den Monaten 15 bis 25), • eine siebenmonatige Nachbeobachtungsphase nach Aufnahme des letzten Patienten, • eine Abbruchrate von 10 % im Laufe der 32-monatigen Studiendauer. <p>Für 300 in der Studie beobachtete Todesfälle wurde die Power mit annähernd 80 % berechnet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden zwei formale Zwischenanalysen zur Beurteilung des Gesamtüberlebens (OS) geplant, die erste Untersuchung nach dem Auftreten von 50 % (n=165) der antizipierten Todesereignisse und die zweite Untersuchung nach 75 % (n=248) der insgesamt 330 erwarteten Todesfälle.</p> <p>Test auf frühzeitigen Nachweis der Überlegenheit von Blinatumomab:</p> <p>Unter der Voraussetzung, dass zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen exakt 50 % bzw. 75 % der Todesfälle aufgetreten waren, konnte die Studie vorzeitig beendet werden, sofern der p-Wert 0,0031 in der ersten Zwischenanalyse bzw. 0,0183 in der zweiten Zwischenanalyse unterschritt. Die genannten Bedingungen für eine vorzeitige Beendigung aufgrund von Überlegenheit und belegter Wirksamkeit basierten auf der alpha-Spending-Funktion von O'Brien-Fleming. Der entsprechende, kritische p-Wert für die Primäranalyse (finale Auswertung) betrug 0,044.</p> <p>Test für vorzeitigen Abbruch im Rahmen der Futility-Analyse:</p> <p>Unter der Voraussetzung, dass zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen exakt 50 % bzw. 75 % der Todesfälle aufgetreten waren, konnte die Studie vorzeitig beendet werden, sofern das HR 0,995 in der ersten Zwischenanalyse bzw. 0,878 in der zweiten Zwischenanalyse überschritt. Die Berechnung der genannten Grenzwerte der Futility-Analyse basierte auf nicht gebundenen Grenzen der beta-Spending-Funktion von Pampallona-Tsiatis (1994) mit einem Formparameter von -0,5 in East 5.3.</p> <p>Die Studie konnte auch aufgrund von Sicherheitsbedenken frühzeitig beendet werden.</p> <p>Ein externes unabhängiges Datenüberwachungskomitee (DMC) überwachte die Zwischenanalysen und beurteilte die Sicherheit in regelmäßigen Abständen von sechs Monaten im Studienverlauf.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert und im Verhältnis 2:1 entweder für die Behandlung mit Blinatumomab oder mit einer SOC-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen erfolgte zentral durch ein IVRS. Die ins IVRS eingegebenen Patientendaten wurden per Fax oder Email bestätigt, und jedem Patienten wurde eine spezifische Randomisierungsnummer zugeordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte im Prüfzentrum, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensätze: <ul style="list-style-type: none"> • Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle randomisierten Patienten. • Das Sicherheits-Analyse-Set (Safety Analysis Set, SAS) umfasste alle randomisierten Patienten, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden.</p> <p>Hierarchisches Testen: Um das Signifikanzniveau von 0,05 zu erhalten, wurden die statistischen Tests der primären und wichtigen sekundären Endpunkte für die Primäranalyse in hierarchischer Reihenfolge strukturiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunächst wurde das OS getestet. • Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber der SOC-Salvage-Chemotherapie bezüglich des OS wurde daraufhin CR getestet. • Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab bezüglich der CR wurde CR / CRh / CRi getestet. • Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab bezüglich der CR / CRh / CRi wurde EFS getestet. <p>In der Zwischenanalyse wurden Signifikanztests für die wichtigen sekundären Endpunkte als deskriptiv betrachtet. Für alle weiteren Endpunkte wurden Signifikanztests, sofern sie durchgeführt wurden, als deskriptiv betrachtet.</p> <p>Alle statistischen Tests beziehen sich auf den Vergleich der beiden Studienarme, also auf Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit einer SOC-Salvage-Chemotherapie behandelt wurden.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts: Gesamtüberleben (OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: FAS. • Test und untersuchte Parameter: • Zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zur Bewertung der Überlegenheit von Blinatumomab hinsichtlich des OS. • HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells (Stratifizierungsfaktoren siehe 8 b). • Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt mithilfe der Kaplan-Meier-(KM)-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster. <p>Analyse der sekundären Endpunkte: Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen, Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen, MRD-Remission, Patientenanteil mit alloHSZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: FAS. • Test und untersuchte Parameter:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (siehe 8 b) zur Untersuchung der Überlegenheit von Blinatumomab. • Anteile in verschiedenen Behandlungsarmen zusammengefasst mithilfe eines exakten binomialen 95 %-KI. • Umgang mit fehlenden Werten: Patienten mit fehlenden post-baseline Erkrankungsbeurteilungen wurden betrachtet als hätten sie keine CR bzw. MRD-Remission erreicht. <p>Ereignisfreies Überleben (EFS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: FAS. • Test und untersuchte Parameter: Analog zu OS untersucht. • Zur Vermeidung eines Verzerrungspotentials durch die unterschiedliche Dauer der Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen wurde die Dauer bis zu einem Ereignis dem Zeitpunkt einer Erkrankungsbeurteilung zugeordnet. <p>Dauer der CR, Dauer der CR / CRh / CRi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: Patienten aus dem FAS, die eine CR bzw. CR / CRh / CRi erreicht hatten. • Test und untersuchte Parameter: • Remissionswahrscheinlichkeit geschätzt mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster. <p>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: SAS. • Kodierung der UE: Die Kodierung der UE erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.0 oder höher. • Untersuchte Parameter: • Die Inzidenz der UE wurde für jeden Behandlungsarm deskriptiv zusammengefasst und entsprechend der Kodierung tabellarisch dargestellt. • Die 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT wurde über das OS ab dem Zeitpunkt der alloHSZT bestimmt und mithilfe des KM-Anteils am Tag 100, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster analysiert. • Die Inzidenz und der Prozentsatz der Patienten mit einer Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung zu jedem Zeitpunkt wurden tabellarisch dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter wurden zu ausgewählten Zeitpunkten zusammengefasst. <p>Analyse der QoL Endpunkte: Allgemeiner Gesundheitszustand QoL, ALLSS Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: EORTC QLQ-C30 Analyse-Set bzw. ALLSS Analyse-Set • Test und untersuchte Parameter: • Zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zur Bewertung der Überlegenheit von Blinatumomab • HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells (Stratifizierungsfaktoren siehe 8 b). • Wahrscheinlichkeit für eine Abnahme der Skalen mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster. • Mittlere Veränderung im Zyklus 1 zwischen Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm wurde anhand eines Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) ermittelt. Fehlende Werte wurden imputiert, unter der Annahme, dass sie zufällig fehlend sind (missing at random, MAR).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (OS) und wichtige sekundäre Endpunkte wurden anhand von acht Strata durch die Kombination der Stratifizierungsfaktoren Alter, vorangegangene Salvage-Therapie und vorangegangene alloHSZT (z.B. Alter < 35 Jahre, vorangegangene Salvagetherapie und vorangegangene alloHSZT) sowie in jeder Kategorie der Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Weitere Subgruppenanalysen wurden anhand folgender Subgruppenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (Kategorien basierend auf den Daten. Ethnien mit weniger als 5 % der gesamten eingeschlossenen Patienten werden zusammengefasst) • Alternative Altersgruppeneinteilungen (< 35 Jahre vs. 35 bis 54 Jahre vs. 55 bis 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Anzahl der vorangegangenen Salvage-Therapien (0 vs. 1 vs. ≥ 2) • Anzahl der vorangegangenen Salvage-Therapien bei Patienten ohne vorangegangene alloHSZT (0 vs. 1 vs. ≥ 2) • R/R-Status, sofern adäquate Daten zum Rückfall verfügbar sind (primär refraktär oder eine vorangegangene Remission vs. ≥ 2 vorangegangene Remissionen) • R/R-Status, sofern adäquate Daten zum Rückfall verfügbar sind, bei Patienten ohne vorangegangene alloHSZT (primär

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>refraktär oder eine vorangegangene Remission vs. ≥ 2 vorangegangene Remissionen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) ($< 50\%$ vs. $\geq 50\%$) • Thrombozyten zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) (< 50.000 pro μl vs. 50.000 bis 100.000 pro μl vs. > 100.000 pro μl) • Beabsichtigte SOC-Salvage-Chemotherapie • CD20-Status (positiv vs. negativ) • CD22-Status (positiv vs. negativ) • Region (USA vs. Europa vs. andere Regionen weltweit). <p>Für die Durchführung der Subgruppenanalysen wurde unter anderem ein Cox-Regressions-Modell angewendet, welches die Interaktion von Behandlung und Subgruppe testete. Mit einem p-Wert für die Interaktion $< 0,10$ wird auf einen inkonsistenten Behandlungseffekt geschlossen.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-16 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=405</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab: N=271 • SOC-Salvage-Chemotherapie: N=134 <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=376</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab: N=267 • SOC-Salvage-Chemotherapie: N=109 <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums OS berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N=405</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blinatumomab: N=271 • SOC-Salvage-Chemotherapie: N=134
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Blinatumomab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=0 (0 %) • Patientenwunsch abzubrechen: n=1 (0,4 %) • Tod: n=2 (0,7 %) • Protokoll spezifische Kriterien: n=1 (0,4 %) <p>SOC-Salvage-Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n=2 (1,5 %) • Patientenwunsch abzubrechen: n=22 (16,4 %) • Tod: n=1 (0,7 %) • Protokoll spezifische Kriterien: n=0 (0 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie dauerte vom 03.01.2014 (Registrierung des ersten Patienten) bis zum 04.01.2016 an. Die Studie beinhaltete eine maximal dreiwöchige Screeningphase, eine Behandlungsphase mit einer von der Anzahl der Therapiezyklen abhängigen Dauer, eine Sicherheitsnachbeobachtung 30 (\pm 3) Tage nach der letzten Dosierung sowie eine Langzeit-Nachbeobachtungsphase, während der der Erkrankungsstatus der Patienten alle drei Monate (\pm 2 Wochen) via Klinikbesuch oder Telefonkontakt überprüft wurde. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase sollte enden, wenn wenigstens 300 Todesfälle aufgetreten waren oder zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten bei 300 bis 329 angegebenen Todesfällen oder 300 Todesfälle angegeben waren und die langfristige Sicherheitsnachbeobachtung über zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten andauerte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Primäranalyse wurde aufgrund einer positiven Zwischenanalyse ausgelöst, nachdem insgesamt 248 (75 %) von 330 Todesfällen beobachtet worden waren und der Test auf statistische Signifikanz für das OS mit $p=0,011$ gegenüber dem vorgegebenen Schwellenwert von $p=0,0183$ ein besseres Ergebnis gezeigt hatte. Die vorzeitige Beendigung der Studie erfolgte nach Empfehlung des DMC am 28.01.2016.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

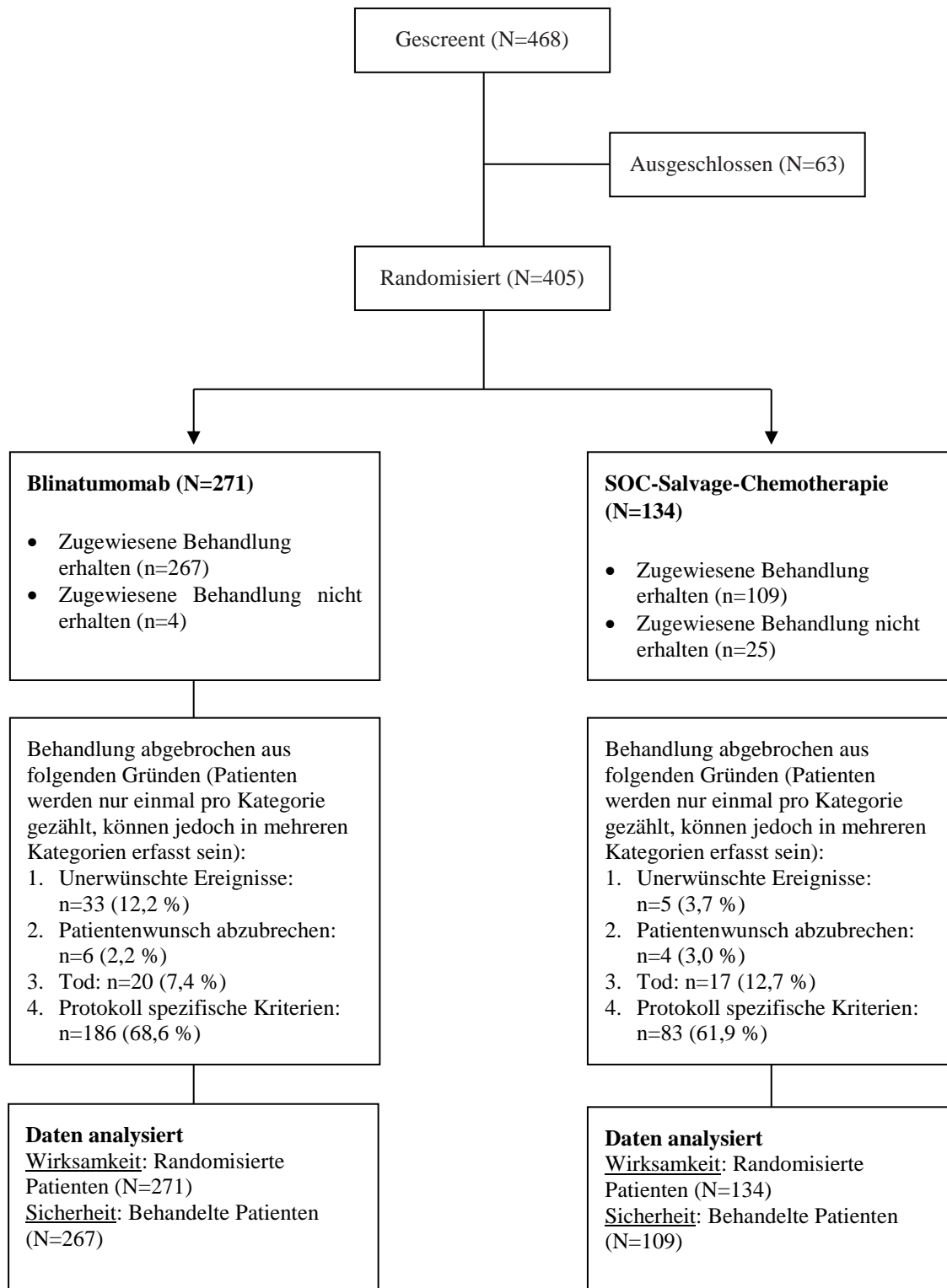


Abbildung 4-16: Flow-Chart der Patienten in der Studie 00103310 (TOWER)

Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT103-205

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE[®] Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).</p> <p>MT103-205 ist eine offene, kombinierte, zweiteilige, multizentrische, klinische Studie. Den ersten Teil (Phase I) bildete eine Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und klinischen Aktivität von ansteigenden Dosierungen von Blinatumomab bei pädiatrischen Patienten mit B-Vorläufer-ALL mit einem zweiten oder späteren Knochenmarkrezidiv, mit jeglichem Knochenmarkrezidiv nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT) oder refraktär auf andere Behandlungen. Der Phase II-Teil bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosis von Blinatumomab.</p> <p>Der Studiensponsor ist Amgen Research (Munich) GmbH.</p>
2	Einleitung Hintergrund	<p>Die pädiatrische ALL ist eine Krebsart des Blutes und des Knochenmarks, bei der das Knochenmark zu viele abnormale unreife Lymphozyten produziert. Ein Drittel der Krebsdiagnosen bei Kindern und 10 % aller Krebserkrankungen bei Jugendlichen entfallen auf die ALL.</p> <p>Unter Behandlung erreichen mehr als 95 % der pädiatrischen ALL-Patienten eine komplette Remission (CR), 75 % bis 85 % bleiben fünf Jahre nach initialer Diagnose progressionsfrei. Etwa 15 % der Patienten erleiden im Laufe ihrer Erkrankung ein Rezidiv. Die Prognose für Patienten mit rezidivierter ALL ist abhängig von der Dauer zwischen Diagnose und Auftreten des Rezidivs, der Lokalisation des Rezidivs sowie von zytogenetischen und immunophänotypischen Faktoren. Patienten im zweiten, dritten oder späteren Rezidiv sprechen fortschreitend schlechter auf eine Chemotherapie an (44 %, 27 % bzw. 12 %). Bei refraktärer Erkrankung, zweitem oder späterem Knochenmarkrezidiv oder jeglichem Knochenmarkrezidiv nach einer alloHSZT ist eine Heilung durch fortgesetzte Chemotherapie unwahrscheinlich und die Langzeitprognose sehr schlecht. Bei diesen Patienten ist das aktuelle Therapieziel die Eignung für eine HSZT zu erreichen, vorausgesetzt der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders. Die schlechteste Prognose zeigen Patienten mit einem Rezidiv nach einer alloHSZT, kurzer Dauer der ersten Remission und / oder refraktärer ALL. Da die meisten Wirkstoffe mit erheblicher Toxizität verbunden sind und neue Behandlungsoptionen für Patienten mit r/r Erkrankung fehlen, besteht dringender Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen.</p> <p>Diese Patienten mit refraktärer Erkrankung, zweitem oder späterem Knochenmarkrezidiv oder jeglichem Knochenmarkrezidiv nach einer alloHSZT bilden die Zielpopulation für die Entwicklung von Blinatumomab, da der ungedeckte Bedarf trotz kleiner Population (etwa 15 % bis 20 % der gesamten Population pädiatrischer Patienten mit B-Vorläufer-ALL) hoch ist. Die vorliegende Studie untersucht, ob Blinatumomab einen bedeutsamen therapeutischen Nutzen für pädiatrische Patienten mit dieser aggressiven r/r ALL bietet.</p>
	Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Teilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Sampling Methode, Rekrutierungsaufbau)	<p>Die Studie wurde in 26 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, den Niederlanden, Großbritannien und den USA durchgeführt.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen morphologischer und immunophänotypischer Evidenz einer B-Vorläufer-ALL (pro-B-, prä-B-, common ALL) mit > 25 % Blasten im Knochenmark (M3) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Alter zwischen 2 und 17 Jahren vor der Identifizierung der empfohlenen Dosierung für Phase II). • Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ○ zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv, ○ jegliches Knochenmarkrezidiv nach einer alloHSZT, ○ refraktär auf andere Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"> – Patienten im ersten Rezidiv ohne Erreichen einer CR nach einer vollständigen Standard-Reinduktionstherapie mit Chemotherapie von mindestens vier Wochen Dauer. – Patienten ohne Erstremission mit Versagen einer vollständigen Standard-Induktionstherapie • Karnovsky Performance Status (KPS) ≥ 50 % für Patienten ≥ 16 Jahre und Lansky Performance Status (LPS) ≥ 50 % für Patienten < 16 Jahre. • Kreatinin-Clearance ≥ 70 ml/min/1,73 m² ODER ein normaler Serum Kreatinin-Wert gemäß Alter bzw. Geschlecht vor Tag 1 der Studie. • Adäquate Leberfunktion entsprechend der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin ≤ dem 1,5-fachen der oberen Grenze des Normalwertes (ULN) gemäß Alter ODER ein Wert des direkten Bilirubins ≤ 1,5 mg/dl vor Tag 1 der Studie. ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) ≤ 135 IU/l mindestens zu einem Zeitpunkt während des Screenings. • Patient war in der Lage, die Einverständniserklärung zu verstehen und bereit, diese zu unterzeichnen. • Schriftliche und datierte Einverständniserklärung des Patienten lag vor. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede aktive akute oder komplexe chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD). • Immunsuppressive Behandlung zur Vorbeugung oder Therapie der GvHD innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis eines anamnestischen oder bestehenden Befalls des Zentralnervensystem (ZNS) (ZNS 2 [Leukozytenzahl ≤ 5 pro µl in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) mit Nachweis von Blasten im Zytospin]), ZNS 3 [Leukozytenzahl > 5 pro µl im CSF mit Nachweis von Blasten im Zytospin]) oder Hodenbefalls [Patienten mit einem ZNS-Rezidiv zum Zeitpunkt eines Knochenmarkrezidivs (M3) sind nicht für die Phase I der Studie, aber für die Phase II geeignet, wenn das ZNS-Rezidiv erfolgreich vor dem Studieneinschluss behandelt wurde]. Zwei nachfolgende CSF-Untersuchungen in mindestens einwöchigem Abstand zur abgeschlossenen ZNS-Therapie sind notwendig ohne Nachweis eines ZNS-Befalls. • Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des ZNS, wie Krampfanfälle, Parese, Aphasie, zerebrovaskuläre Ischämie / Blutung, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Kleinhirnerkrankungen, organisches Psychosyndrom oder Psychose, Koordinations- oder Bewegungsstörungen. • Anamnestisch bekannte oder bestehende Autoimmunerkrankung mit potenzieller ZNS-Beteiligung • AlloHSZT innerhalb von drei Monaten vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab. • Systemische Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab (mit Ausnahme von intrathekaler Prophylaxe und / oder niedrig dosierter Erhaltungstherapie mit Vinca-Alkaloiden, Mercaptopurin, Methotrexat, Glucokortikoiden). • Toxizität aufgrund von Chemotherapie, die sich nicht bis auf mindestens Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 2 verbessert hat. • Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab. • Immuntherapie (z. B. Rituximab, Alemtuzumab) innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab. • Andere experimentelle Behandlungen innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn. • Vorherige Behandlung mit Blinatumomab. • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobulin oder einen der Inhaltsstoffe des Prüfpräparats. • Vorliegen einer humanen anti-murinen Antikörper (HAMA) Reaktivität (bei Patienten mit vorangegangener Exposition gegenüber murinen Antikörpern oder Proteinen). • Aktive maligne Erkrankung außer ALL. • Symptome und / oder klinische Anzeichen und / oder radiologische und / oder sonographische Anzeichen, die auf eine aktive oder unkontrollierte Infektion hinweisen, jede andere Begleiterkrankung oder Beschwerden, die sich durch die Behandlung verschlimmern oder ernsthaft die Übereinstimmung mit dem Protokoll gefährden könnten. • Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine chronische Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis C-Virus (Anti-HCV positiv). • Schwangere oder stillende Frauen im gebärfähigen Alter.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																										
		<ul style="list-style-type: none"> • 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. Effektive Verhütungsmethoden von sexuell aktiven Patienten beinhalten Barriere-Methoden, durch die die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft auf unter 1 % / Jahr sinkt (z. B. Kondome und Intrauterinpeessar). Im Falle einer hormonellen Verhütungsmethode muss eine Barriere-Methode zur Geburtenkontrolle angewendet werden (z. B. hormonelle Kontrazeption und Kondome). • Unterbringung in einer stationären Einrichtung auf richterlichen oder behördlichen Beschluss <p>Rekrutierungsaufbau</p> <p><u>Phase I</u></p> <p>Die Dosisevaluierung in Phase I der Studie umfasste vier Kohorten (5 µg/m²/Tag, 15 µg/m²/Tag, 30 µg/m²/Tag oder 60 µg/m²/Tag), in die im Rolling Six Design jeweils Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren eingeschlossen wurden, um die maximale tolerierbare Dosis (MTD) für die Phase II der Studie zu ermitteln. Die Höhe der entsprechenden Dosis galt als überschritten, sobald zwei oder mehr Patienten (bis zu sechs Patienten) eine dosis-limitierende Toxizität (DLT) innerhalb von 28 Tagen im ersten Zyklus erlitten. Sofern ein Dosierungslevel nicht überschritten wurde, wurde die nächst höhere Dosierung getestet. Sobald eine MTD überschritten wurde, wurde die nächst niedrigere Dosierung als die MTD bestimmt, bei der maximal einer von sechs Patienten eine DLT erlitt. Die Höchstdosierung für die Evaluation betrug 60 µg/m²/Tag.</p> <p>Die folgende Tabelle zeigt die möglichen Blinatumomab-Dosierungen:</p> <p style="text-align: center;">Table 2 Dose levels for testing</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Dose Level</th> <th style="width: 50%;">Blinatumomab Dose (µg/m²/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">30</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">60</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small;">In the event of dose limiting toxicity, one alternative dose level may be explored</p> <p style="font-size: small;">In the event of at least one out of two DLTs is tumor-burden related, occurring during the first week of treatment, different alternative dose levels may be explored</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 20%;">Dose level</th> <th rowspan="2" style="width: 20%;">Blinatumomab dose (µg/m²/day)</th> <th rowspan="2" style="width: 15%;">Dose Level</th> <th colspan="2" style="width: 45%;">Blinatumomab dose (µg/m²/day)</th> </tr> <tr> <th style="width: 15%;">Week 1</th> <th style="width: 15%;">Week 2 onwards</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1b</td> <td style="text-align: center;">3.75</td> <td style="text-align: center;">2 add</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">15</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2b</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">3 add</td> <td style="text-align: center;">At least 1 dose level below 30</td> <td style="text-align: center;">30</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4b</td> <td style="text-align: center;">45</td> <td style="text-align: center;">4 add</td> <td style="text-align: center;">At least 1 dose level below 60</td> <td style="text-align: center;">60</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">2b add</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">4b add</td> <td style="text-align: center;">At least 1 dose level below 45</td> <td style="text-align: center;">45</td> </tr> </tbody> </table>	Dose Level	Blinatumomab Dose (µg/m ² /day)	1	5	2	15	3	30	4	60	Dose level	Blinatumomab dose (µg/m ² /day)	Dose Level	Blinatumomab dose (µg/m ² /day)		Week 1	Week 2 onwards	1b	3.75	2 add	5	15	2b	10	3 add	At least 1 dose level below 30	30	4b	45	4 add	At least 1 dose level below 60	60			2b add	5	10			4b add	At least 1 dose level below 45	45
Dose Level	Blinatumomab Dose (µg/m ² /day)																																											
1	5																																											
2	15																																											
3	30																																											
4	60																																											
Dose level	Blinatumomab dose (µg/m ² /day)	Dose Level	Blinatumomab dose (µg/m ² /day)																																									
			Week 1	Week 2 onwards																																								
1b	3.75	2 add	5	15																																								
2b	10	3 add	At least 1 dose level below 30	30																																								
4b	45	4 add	At least 1 dose level below 60	60																																								
		2b add	5	10																																								
		4b add	At least 1 dose level below 45	45																																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es wurden 23 Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren in diesen Teil zur Dosisfindung eingeschlossen, verteilt auf die vier Dosierungskohorten und mit Blinatumomab als Infusion in unterschiedlichen Dosierungen behandelt. Auf Grundlage der Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus allen getesteten Dosierungen entschied ein Data Review Committee (DRC) über die empfohlene Tagesdosis von 5/15 µg/m² Blinatumomab (5 µg/m²/Tag in den ersten sieben Behandlungstagen und 15 µg/m²/Tag für alle folgenden Behandlungstage). In der anschließenden pharmakokinetischen Expansionsstudie wurden weitere 18 Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren eingeschlossen und mit der empfohlenen Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab behandelt. Eine Auswertung von pharmakokinetischen Parametern und Sicherheitsdaten schloss sich an, bevor weitere acht Patienten unter zwei Jahren in diese Dosierungskohorte mit fortlaufender Erfassung der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik eingeschlossen werden konnten.</p> <p>Insgesamt wurden 49 Patienten in Phase I mit Blinatumomab behandelt. Für die Phase II wurde eine Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab festgelegt, mit der eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit beobachtet wurde und die eine Dosisreduktion bei Auftreten von Unverträglichkeiten ermöglichte.</p> <p>In Phase II der Studie wurden insgesamt 44 Patienten nach dem zwei-Stufen-Prinzip im Alter von < 18 Jahren eingeschlossen und mit 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab behandelt. Zwei dieser Patienten waren < 2 Jahre alt. Damit wurden insgesamt zehn Patienten unter 2 Jahren in Phase I und Phase II der Studie eingeschlossen und mit Blinatumomab behandelt.</p> <p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 31. Januar 2012 (erste Visite zum Screening) • Abschluss für die erste Datenauswertung: 12. Januar 2015 • Studienende: Abschluss der letzten Nachbeobachtung am 24. Mai 2016 <p>Alle Patienten erhielten Blinatumomab (einarmige, offene Studie).</p>
4	Intervention	<p>Patienten erhielten Blinatumomab in Form einer intravenösen (i.v.) Dauerinfusion mit konstanter täglicher Flussrate über vier Wochen, gefolgt von zwei behandlungsfreien Wochen.</p> <p>An den ersten sieben Tagen des ersten Behandlungszyklus, bei einer Dosis-Anpassung und an den ersten beiden Tagen des zweiten Behandlungszyklus wurde Blinatumomab stationär verabreicht. Nachfolgend konnte die Behandlung ambulant fortgesetzt werden, sofern dies der behandelnde Prüfarzt als sicher und praktikabel erachtete. Ab dem dritten Behandlungszyklus konnte die Behandlung mit Blinatumomab über alle Behandlungstage ambulant erfolgen.</p> <p><u>Phase I</u></p> <p>Patienten in Phase I der Studie wurden entweder mit 5 µg/m²/Tag, 15 µg/m²/Tag, 30 µg/m²/Tag oder 60 µg/m²/Tag Blinatumomab behandelt. Alternative Dosierungen von 3,75 µg/m²/Tag, 10 µg/m²/Tag oder 45 µg/m²/Tag waren möglich.</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>Alle Patienten in Phase II der Studie wurden mit der empfohlenen Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab aus Phase I behandelt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die tägliche Dosis konnte 10 % höher oder niedriger sein, um mögliche Ungenauigkeiten der Dosierungspumpe auszugleichen.</p> <p>Während der Screeningphase und bis zu Tag 1 des ersten Behandlungszyklus konnte Dexamethason oral oder i.v. (max. 24 mg/Tag) verabreicht werden (verpflichtend für Patienten mit einem Blastenanteil > 50 %). Den Patienten konnte ein Behandlungsregime zur intrathekalen ZNS Prophylaxe gemäß institutioneller oder nationaler Leitlinien verabreicht werden, welches etwa aus Methotrexat, Cytarabine und Prednisolon oder Hydrocortison in altersgerechten Dosierungen bestehen konnte. Alle Patienten erhielten Dexamethason 10 mg/m² oral oder i.v. 6 bis 12 Stunden vor Beginn jedes Behandlungszyklus, gefolgt von Dexamethason 5 mg/m² oral oder i.v. innerhalb von 30 Minuten vor Beginn der Infusion.</p> <p>Während der Behandlung konnten eine Tumor-Lyse-Prohylaxe sowie adäquate Hydrierung gemäß den Ergebnissen der kontinuierlichen Überwachung von klinischen Parametern, verabreichtem Flüssigkeitsvolumen sowie Urin-Ausscheidungsmengen verabreicht werden. Zusätzliche Messungen zielten unter anderem darauf ab, den pH-Wert des Urins bei Bedarf mittels intravenösem Natriumbicarbonat zu adjustieren. Zusätzlich war die Gabe von Allopurinol oder Rasburicase bei Bedarf möglich. Am Tag 15 des ersten Zyklus sowie in jedem Zyklus nach erfolgter Knochenmarkaspiration (Tag 29) konnte ein Behandlungsregime zur ZNS Prophylaxe gemäß institutioneller oder nationaler Leitlinien verabreicht werden, welches etwa aus Methotrexat, Cytarabine und Prednisolon oder Hydrocortison in altersgerechten Dosierungen bestehen konnte. Patienten, die innerhalb der ersten beiden Behandlungszyklen eine komplette Remission erreichten, konnten bis zu drei zusätzliche Zyklen als Konsolidierungstherapie erhalten. Statt dieser Konsolidierungszyklen mit Blinatumomab konnten die Patienten nach der Entscheidung des Prüfarztes von der weiteren Behandlung mit Blinatumomab ausgenommen werden, um eine Chemotherapie oder alloHSZT zu erhalten. Diese Patienten verblieben jedoch in der Studie.</p> <p>In Phase I der Studie wird die Behandlung mit Blinatumomab dauerhaft abgebrochen, sobald ein unerwünschtes Ereignis auftritt, das den Kriterien einer DLT entspricht. Dies betrifft auch unerwünschte Ereignisse, die in Zyklus 2 oder einem späteren Zyklus auftreten und den Kriterien einer DLT des Zyklus 1 entsprechen. Im Fall von unerwünschten Ereignissen, die eine Unterbrechung der Behandlung mit Blinatumomab bedingen, jedoch nicht den Kriterien einer DLT entsprechen, kann die Behandlung weitergeführt werden, wenn die unerwünschten Ereignisse auf den common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Grad ≤ 1 zurückgehen, dann mit der nächstgeringeren Dosierung.</p> <p>In Phase II der Studie wird die Verabreichung von Blinatumomab gestoppt, sobald unerwünschte, das ZNS betreffende Ereignisse des CTCAE Grad ≥ 2 auftreten und mit der Behandlung mit Blinatumomab in Verbindung stehen. Auch ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) des CTCAE Grad ≥ 2 oder jedes andere klinisch relevante unerwünschte Ereignis des CTCAE Grad ≥ 3, das mit der Behandlung mit Blinatumomab in Verbindung stehen. Die Behandlung weitergeführt werden, wenn die unerwünschten Ereignisse innerhalb einer Woche ab Behandlungsstopp auf den CTCAE Grad ≤ 1 zurückgehen, dann mit einer reduzierten Dosierung von ≥ 3,75 µg/m²/Tag. Nach weiteren sieben Tagen kann die Dosierung auf ≤ 15 µg/m²/Tag erhöht werden.</p>
5	Ziele	Primäres Ziel:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Phase I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ermittlung der empfohlenen Dosis von Blinatumomab für die Phase II <p><u>Phase II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab <p>Sekundäre Ziele:</p> <p><u>Phase I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Sicherheit von verschiedenen Dosierungen von Blinatumomab in unterschiedlichen Altersgruppen Bewertung der Pharmakokinetik von verschiedenen Dosierungen von Blinatumomab in unterschiedlichen Altersgruppen Bewertung der anti-leukämischen Aktivität von Blinatumomab Bewertung der Entwicklung von Antikörpern gegen Blinatumomab (ADA) Beschreibung von Veränderungen pharmakodynamischer Parameter durch Blinatumomab in unterschiedlichen Dosierungen <p><u>Phase II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Sicherheit von Blinatumomab Bewertung der Entwicklung von ADA <p>Exploratives Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ermittlung des Ausmaßes der anti-leukämischen Aktivität von Blinatumomab
6	Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p><u>Phase I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MTD, definiert als \leq einer von sechs Patienten, die eine DLT erleiden, oder mit maximal verabreichter Dosis (MAD) <p><u>Phase II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab, mit folgenden Subkategorien der CR, die nach der Anzahl peripherer Blutzellen definiert sind: <ul style="list-style-type: none"> M1 Knochenmark ($< 5\%$ Blasten im Knochenmark) mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes: Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ und absolute Neutrophilenzahl (ANC) $> 1,0 \times 10^9/l$ M1 mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes: Thrombozyten $> 50 \times 10^9/l$ und $\leq 100 \times 10^9/l$ und ANC $> 0,5 \times 10^9/l$ und $\leq 1,0 \times 10^9/l$ M1 mit unzureichender Wiederherstellung des peripheren Blutbildes: Thrombozyten $\leq 50 \times 10^9/l$ und ANC $\leq 0,5 \times 10^9/l$ <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p><u>Phase I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtinzidenz und Schweregrad der UE Quantifizierung und Charakterisierung pharmakokinetischer Parameter während des Studienzeitraums Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Dauer der CR • Gesamtüberleben (OS) • Rezidivfreies Überleben (RFS) • Anteil an Patienten, die zu jeglichem Zeitpunkt ADA entwickeln • Quantifizierung und Charakterisierung von Zytokinserumkonzentrationen <p><u>Phase II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtinzidenz und Schweregrad der UE • Anteil an Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab eine alloHSZT erhalten haben • Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv • Dauer der CR • OS • RFS • Anteil an Patienten, die zu jeglichem Zeitpunkt ADA entwickeln <p>Explorative Endpunkte in Phase I und Phase II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimale Resterkrankung (MRD)-Remissionsrate • Komplette MRD-Remissionsrate • Dauer bis zur CR einschließlich der Subkategorien • 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	<p><u>Phase I</u></p> <p>Das primäre Ziel der Phase I der Studie bildete die Bestimmung der empfohlenen Dosierung von Blinatumomab für die Phase II der Studie. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurden weder eine formale Fallzahlberechnung noch statistische Tests in Phase I angewendet. Die Fallzahl wurde über die Inzidenz und den Schweregrad der UE nach dem Rolling Six Design bestimmt. Die Wahrscheinlichkeit, mindestens einen Patienten mit einer DLT unter sechs Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden zu entdecken, betrug 0,47, 0,74 und 0,88 unter der Annahme, dass die unbekannte wahre Inzidenzrate dieser Ereignisse entsprechend bei 10 %, 20 % und 30 % lag.</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>Die Fallzahlbestimmung für die Phase II der Studie für den primären Endpunkt Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab basierte auf dem Simon-2-Stufen Minimax- und Optimal-Design. Die dafür angenommenen Parameter waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein zweiseitiger Fehler 1. Art von 5 %, • eine Power von 80 %, • $p_0=10$ %, entspricht Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab unter der Nullhypothese, • $p_1=27,5$ %, entspricht Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab unter der alternativen Hypothese. <p>Insgesamt betrug die Fallzahl 40 Patienten (21 Patienten für Stufe 1 und 19 Patienten für Stufe 2). Dabei wurden folgende Annahmen zugrunde gelegt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		<ul style="list-style-type: none"> Die Studie konnte in Stufe 1 angehalten werden, wenn weniger als drei von 21 Patienten mit CR in Stufe 1 beobachtet wurden. Die Nullhypothese $H_0: \pi \leq 10\%$ (vs. $H_1: \pi > 27,5\%$) wurde abgelehnt, wenn mehr als acht von 40 Patienten (entspricht 20 %) mit CR innerhalb von zwei Zyklen mit Blinatumomab am Ende der Stufe 2 beobachtet wurden. Die Wahrscheinlichkeit einer frühzeitigen Beendigung der Studie in Stufe 1 betrug 4,6 % bei der Beibehaltung der alternativen Hypothese. <p>Die exakten 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für eine Fallzahl von 40 Patienten und für unterschiedliche beobachtete CR-Raten sind wie folgt:</p> <p style="text-align: center;">Table 1. Response Rates with Confidence Intervals</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Number of patient report CR at the end of stage 2</th> <th>Observed CR rate (%)</th> <th>Exact 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9</td> <td>22.5</td> <td>(10.8, 38.5)</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>27.5</td> <td>(14.6, 43.9)</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>30.0</td> <td>(16.6, 46.5)</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>37.5</td> <td>(22.7, 54.2)</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>50.0</td> <td>(33.8, 66.2)</td> </tr> </tbody> </table>	Number of patient report CR at the end of stage 2	Observed CR rate (%)	Exact 95% CI	9	22.5	(10.8, 38.5)	11	27.5	(14.6, 43.9)	12	30.0	(16.6, 46.5)	15	37.5	(22.7, 54.2)	20	50.0	(33.8, 66.2)
Number of patient report CR at the end of stage 2	Observed CR rate (%)	Exact 95% CI																		
9	22.5	(10.8, 38.5)																		
11	27.5	(14.6, 43.9)																		
12	30.0	(16.6, 46.5)																		
15	37.5	(22.7, 54.2)																		
20	50.0	(33.8, 66.2)																		
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)</p>	<p>Es fand keine Zuordnung statt (einarmige, offene Studie). Patienten mussten mindestens eine Dosis Blinatumomab erhalten haben, um in das FAS eingeschlossen zu werden. Patienten, die innerhalb von zwei Behandlungszyklen eine CR erreichten, konnten entweder bis zu drei weitere Zyklen als Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab erhalten. Nach Entscheidung des Prüfarztes konnten diese Patienten stattdessen eine Chemotherapie oder eine alloHSZT erhalten, dies jeweils frühestens nach dem ersten Behandlungszyklus mit Blinatumomab. Studienschema:</p> <p style="text-align: center;">Figure 8-1. Study Schema for Study MT103-205</p> <p>ALL = acute lymphoblastic leukemia; BM = bone marrow; DSMB = Drug Safety Monitoring Board.</p> <p>*Doses (5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$; 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$; 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$; 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ planned) were to be evaluated consecutively; alternative dose groups could be evaluated.</p> <p>**Three age groups (7–17 years; 2–6 years; <2 years) were to be enrolled; age group <2 years would be enrolled only after 6 patients in each of the older age groups had been treated with the recommended phase 2 dose.</p>																		
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (einarmige, 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>																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden	<p>Datensätze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem Intent-to-treat (ITT)-Prinzip überein. • Das gepoolte Analysis-Set (PAS) umfasste alle Patienten, die 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab in Phase I und Phase II der Studie erhielten. <p>Hypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase I: Keine statistisch zu testenden Hypothesen definiert. • Phase II: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wurde eine hypothetisch zutreffende Rate der CR unter der Nullhypothese von 10 % gegen eine alternative Rate der CR von 27,5 % ($H_0: \pi \leq 10\%$ vs. $H_1: \pi > 27,5\%$) anhand des exakten Binomialtests getestet. ○ Ein zweiseitiger Fehler 1. Art von 0,05 und eine Power von 80 % <p>Analyse des primären Endpunkts (Phase I, Phase II): Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: FAS und PAS. • Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil der Patienten zusammengefasst mithilfe eines exakten binomialen 95 %-KI. ○ Fehlende Werte als Non-Responder imputiert. <p>Analyse der sekundären Endpunkte (Phase II): Gesamtüberleben (OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: FAS und PAS. • Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt mithilfe der Kaplan-Meier (KM)-Kurve und KM-Anteile zu bestimmten Zeitpunkten (Monat 3, 6 und 12), mit Quartilermittlung (wenn ermittelbar) und dem dazugehörigen 95 %-KI, Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster. <p>Anteil an Patienten, die nach Behandlung mit Blinatumomab eine alloHSZT erhalten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: Patienten aus dem FAS und PAS, die eine HSZT erhalten hatten. • Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und Anteil der Patienten zusammengefasst mithilfe eines exakten binomialen 95 %-KI. <p>Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv: RFS:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: Patienten aus dem FAS und PAS, die eine CR erreicht hatten. • Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteile zu bestimmten Zeitpunkten (Monat 3, 6 und 12), mit Quartilermittlung (wenn ermittelbar) und dem dazugehörigen 95 %-KI, Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster. <p>Dauer der CR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: Patienten aus dem FAS und PAS, die eine CR erreicht hatten. • Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv geschätzt mithilfe der KM-Methode. <p>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herangezogener Datensatz: FAS und PAS. • Kodierung der UE: Die Kodierung der UE erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17.1. • Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Inzidenz der UE wurde deskriptiv zusammengefasst und entsprechend der Kodierung tabellarisch dargestellt. ○ Messungen und Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter wurden zu ausgewählten Zeitpunkten zusammengefasst. <p>Zwischenanalysen:</p> <p>Es wurden zwei Zwischenanalysen geplant. Die Datenauswertung zur ersten Zwischenanalyse fußte auf dem FAS der Phase I und zur zweiten Zwischenanalyse auf allen eingeschlossenen Patienten der Stufe 1 der Phase II.</p> <p><u>Phase I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung während der Phase I der Studie, damit das Data Safety Monitoring Board (DSMB) die empfohlene Blinatumomab-Dosierung für Phase II festlegen konnte. <p><u>Phase II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung nach Beendigung von Phase I der Studie. • Regel für den frühzeitigen Abbruch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Studie konnte in Stufe 1 angehalten werden, wenn weniger als drei von 21 Patienten mit CR in Stufe 1 beobachtet wurden (siehe Punkt 7). ○ Weiterhin empfahl das DSMB auf Basis der formalen Zwischenanalyse der 21 Patienten, ob die Studie fortgesetzt werden konnte, um die gesamte Fallzahl von 40 Patienten zu erreichen. Im medizinischen Notfall konnte das DSMB zu jeglichem Zeitpunkt eine Empfehlung bezüglich einer Fortsetzung der Studie treffen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Gemäß der Anforderung der FDA konnte die Studie zur Bewahrung vor übermäßiger Toxizität der Patienten frühzeitig abgebrochen werden. <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Für die folgenden Wirksamkeitsendpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab • Medianes RFS (Patienten mit CR / CRh) • Medianes OS • Mediane Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Patienten mit CR / CRh) • MRD-Remissionsrate und komplette MRD-Remissionsrate <ul style="list-style-type: none"> ○ Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab ○ Bei Patienten mit CR / CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab ○ Innerhalb von zwei Behandlungszyklen bei Patienten mit CR / CRh <p>A priori definierte Subgruppenmerkmale, die auch als Kovariate für die Auswertung des primären und der sekundären Endpunkte verwendet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (Europa, US) • Anteil der Blasten im Knochenmark zum Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) (< 50 % Blasten, ≥ 50 % Blasten) • Altersgruppe (< 2 Jahre, 2 bis 6 Jahre, 7 bis 17 Jahre) • Vorangegangene HSZT (ja, nein) • Anzahl der vorangegangenen Salvage-Therapien (0, 1, 2, > 2) • Anzahl der vorangegangenen Rezidive (0, 1, 2, > 2) • Anzahl der vorangegangenen Rezidive bei Patienten ohne vorangegangene HSZT (0, 1, 2, > 2) • Thrombozyten zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) (< 50.000 pro µl, 50.000 bis 100.000 pro µl, ≥100.000 pro µl) • Refraktärer Status zum Studienbeginn (refraktär, nicht refraktär) • Klinische Prüfmedikation (nur CTM4, nur CTM5) • Krankheitsstadium <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Patienten ohne vorangegangene HSZT: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinsichtlich refraktärer Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> • Primär refraktär • Refraktär, erstes Rezidiv • Refraktär, zweites oder höheres Rezidiv ▪ Hinsichtlich nicht-refraktärer Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> • Zweites Rezidiv ○ Bei Patienten mit vorangegangener HSZT: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinsichtlich refraktärer Erkrankung:

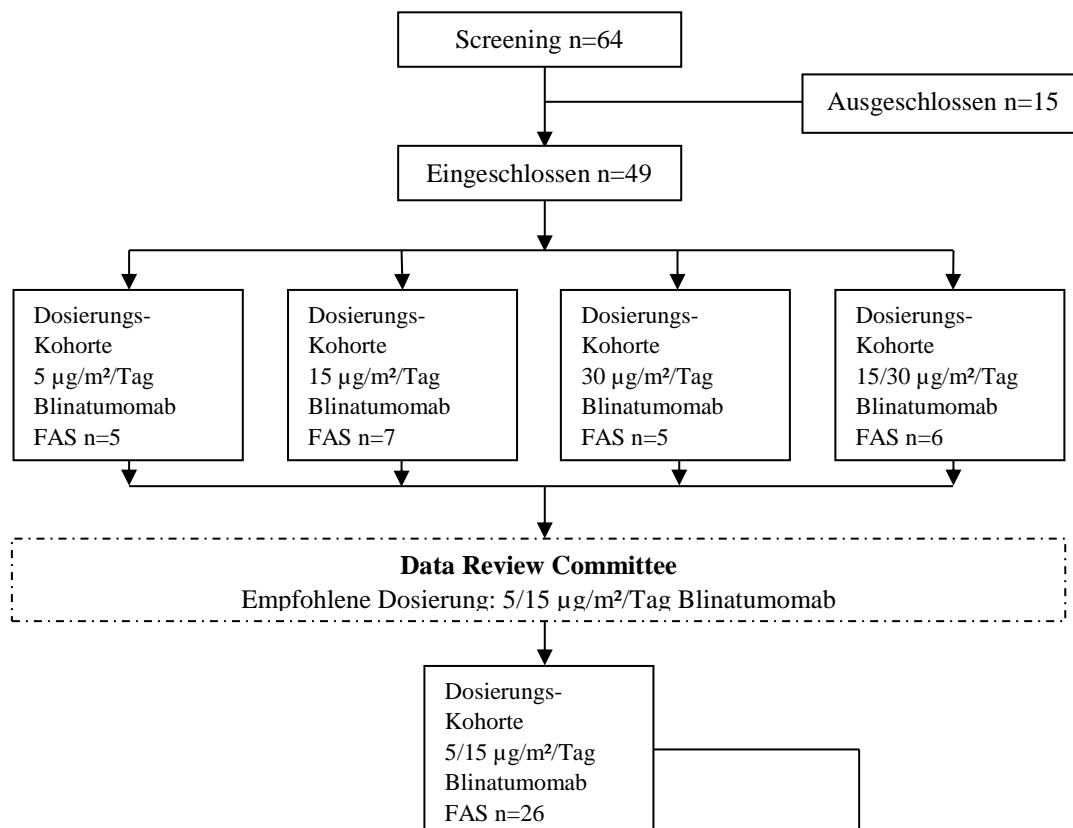
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Refraktär, erstes Rezidiv • Refraktär, zweites oder höheres Rezidiv <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinsichtlich nicht-refraktärer Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> • Erstes Rezidiv • Zweites Rezidiv • Refraktärer Status: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Patienten ohne vorangegangene HSZT: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primär refraktär ▪ Refraktär, erstes Rezidiv ▪ Zweites oder höheres Knochenmarkrezidiv: <ul style="list-style-type: none"> • Zweites Rezidiv • Drittes Rezidiv • Viertes Rezidiv ○ Bei Patienten mit vorangegangener HSZT: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Refraktär, erstes Rezidiv ▪ Refraktär, zweites oder höheres Rezidiv • Rekrutierungsstadium (Simon-Stufe-1, Simon-Stufe-2) <p>Die statistischen Auswertungen wurden in SAS[®] (Version 9.1.3 oder aktueller) durchgeführt.</p>
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p><u>Phase I:</u> Gescreente Patienten: 64 Eingeschlossene Patienten: 49 Anzahl der Patienten in den Dosierungskohorten zu Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 µg/m²/Tag Blinatumomab: 5 • 15 µg/m²/Tag Blinatumomab: 7 • 30 µg/m²/Tag Blinatumomab: 5 • 15/30 µg/m²/Tag Blinatumomab: 6 • Empfohlene Dosierung 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab: 26 <p>Anzahl der Patienten im Analyse-Set:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FAS: 49 <p><u>Phase II:</u> Gescreente Patienten: 59 Eingeschlossene Patienten: 44 Anzahl der Patienten im Analyse-Set (5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab):</p> <ul style="list-style-type: none"> • FAS: 44 <p><u>Gepoolte Analyse mit empfohlener Dosierung aus Phase I und Phase II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FAS: 70 <p>Flow-Chart: Abbildung 4-17</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie wurde zwischen dem 31. Januar 2012 (erste Visite zu Screening) und dem 12. Januar 2015 (Abschluss für die erste Datenauswertung) durchgeführt. Das Ende der 24-monatigen Nachbeobachtung war am 24. Juni 2016.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	In Phase I der Studie wurden 49 Patienten (FAS) eingeschlossen, in Phase II waren es 44 (FAS) Patienten. Die gepoolte Analyse der empfohlenen Dosierung aus Phase I und Phase II mit 5/15 µg/m ² /Tag Blinatumomab beruhte auf 70 (FAS) Patienten. (Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben verfügbar (einarmsige Studie).
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Aus Phase I der Studie wurden 49 Patienten (FAS), aus Phase II wurden 44 Patienten (FAS) in die primäre Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen. Zusätzlich wurde eine gepoolte Analyse mit 70 Patienten mit empfohlener Dosierung von 5/15 µg/m ² /Tag Blinatumomab durchgeführt.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.
18	Zusätzliche Analysen	Für Patienten aus dem FAS der Phase I wurden Zytokinwerte von Interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, Interferon (IFN)-γ und Tumornekrosefaktor (TNF)-α in den ersten zwei Behandlungszyklen der Phase I erhoben, um einen möglichen dosis-abhängigen Zytokinanstieg bewerten zu können. Pharmakokinetische Parameter wurden anhand von Serumproben (der Baseline-Visite und während den ersten zwei Behandlungszyklen der Phase I) und Liquorproben (der Wochen 1 oder 2 des ersten Zyklus in Phase I oder II) bestimmt.
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3.
Diskussion		
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3. Die ALL ist eine schwere Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Wochen zum Tode führt. Insbesondere in der pädiatrischen Population, einer besonders schutzbedürftigen Patientengruppe, besteht ein besonders hoher, bislang unzureichend abgedeckter therapeutischer Bedarf. Bei Patienten mit r/r ALL ist nach initialem Ansprechen auf die Behandlung im weiteren Verlauf ein Rückfall aufgetreten bzw. sie haben auf die initiale Behandlung nicht angesprochen. Diese Patienten, bei denen die initiale Chemotherapie versagt hat, sind besonders schwer zu behandeln.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Blinatumomab stellt vor diesem Hintergrund eine neuartige Therapieoption für eine schwer erkrankte, sensible und bisher nur sehr eingeschränkt behandelbare Patientenpopulation dar. Mit Blinatumomab können in der pädiatrischen Population hohe Remissionsraten (CR=39%) und eine bedeutende Verlängerung des Überlebens (Medianes OS=7,5 Monate) erreicht werden.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2).
22	Bewertung der Evidenz	Es wurden keine Informationen zur Bewertung der Evidenz gegeben (einarmige Studie).
CTM : Klinische Prüfmedikation a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT²⁰ dar.

Phase I: Dosis Evaluation



Phase II: Untersuchung der Wirksamkeit

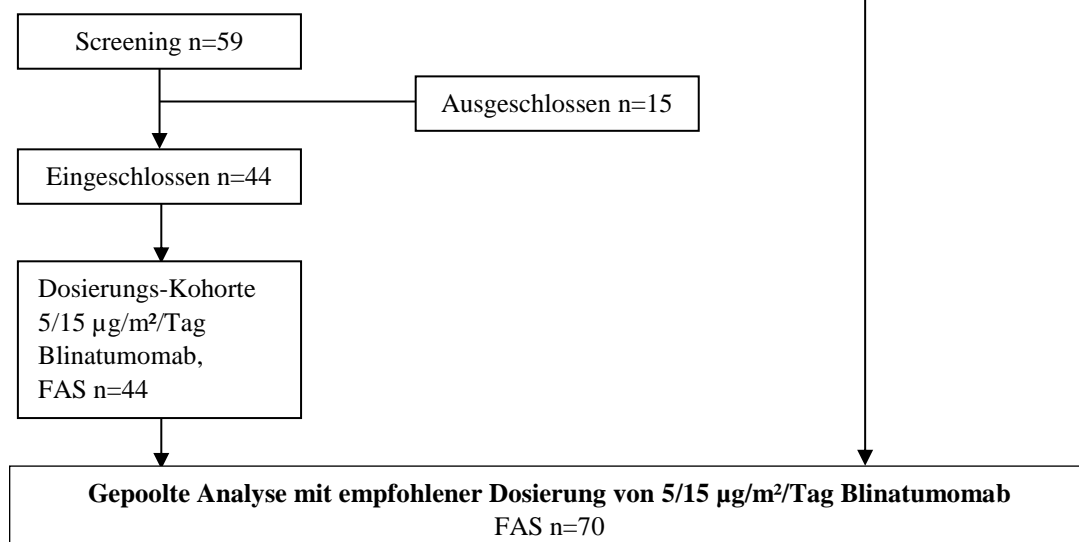


Abbildung 4-17: Flow Chart für die Studie MT103-205

²⁰ Das Flow Chart wurde nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004) dargestellt.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 00103311(TOWER)

Studie: 00103311(TOWER)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report for Study 00103311 Data on File: Clinical Study Report, 00103311 (Amgen 2016)	A
Protocol 00103311 – A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Data on File: Protocol 00103311 vom 09.09.2015 (Amgen 2015)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar nein

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

Die Zuteilung der Randomisierungsnummern wurde durch ein zentrales unabhängiges interaktives sprachbasiertes Dialogsystem (IVRS) durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung von Patienten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da die Darstellung der Ergebnisse nicht unterlassen worden ist, nicht mehr oder weniger detailliert, und nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgte.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der G-BA-Bewertung wurden Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, festgestellt.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene ist als hoch eingestuft. Dies ist in Übereinstimmung mit der G-BA Bewertung.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das Full-Analysis-Set (FAS) berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der G-BA Bewertung wurden Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) festgestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts OS durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Komplette Remission (CR / CRh / CRi)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das FAS berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der G-BA Bewertung wurden Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) festgestellt.

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

ja nein

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

In der G-BA-Bewertung wurden Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, festgestellt.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft. Dies ist in Übereinstimmung mit der G-BA Bewertung.

Endpunkt: Minimalen Resterkrankung (MRD) Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde das FAS berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

In der G-BA Bewertung wurden Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) festgestellt.

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

ja nein

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

In der G-BA-Bewertung wurden Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, festgestellt.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft. Dies ist in Übereinstimmung mit der G-BA Bewertung.

Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde das Sicherheits-Analyse-Set (SAS) berücksichtigt. Dies schließt alle randomisierten Patienten ein, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden. Laut Studienunterlagen sind Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten so detailliert beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der sicherheitsrelevanten Endpunkte.

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

ja nein

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

In der G-BA-Bewertung wurden Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, festgestellt.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft. Dies ist in Übereinstimmung mit der G-BA Bewertung.

Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MT103-205

Studie: MT103-205

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Full Clinical Study Report Body for Study MT103-205. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) vom 04.09.2015. (Amgen 2015b)	A
Study Protocol for Study MT103-205. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) vom 23.09.2013. (Amgen 2013)	B
Statistical Analysis Plan for Study MT103-205. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) vom 06.02.2013. (Amgen 2014)	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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 wurde 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) der Phase I und der Phase II, das jeweils Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Die Definition des FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Der Endpunkt wird zusätzlich basierend auf dem gepoolten Analyse-Set (pooled analysis set, PAS) analysiert. Das PAS umfasst alle Patienten, die in Phase I und Phase II der Studie die empfohlene Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab erhielten. Laut

Studienunterlagen sind keine Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (A, C).

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 wurde nicht unterlassen und erfolgte nicht in einer von der Planung abweichenden Weise (A).

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 wurden angewendet (A).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rate der kompletten Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (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 der Phase I und der Phase II, das jeweils Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion von Blinatumomab erhielten. Die Definition des FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Der Endpunkt wird zusätzlich basierend auf dem PAS analysiert. Das PAS umfasst alle Patienten, die in Phase I und Phase II der Studie die empfohlene tägliche Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab erhielten. Laut Studienunterlagen sind keine Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (A, C).

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 wurde nicht unterlassen und erfolgte nicht in einer von der Planung abweichenden Weise (A).

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 wurden angewendet (A).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (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 der Phase I und der Phase II, das jeweils Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Die Definition des FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Der Endpunkt wird zusätzlich basierend auf dem PAS analysiert. Das PAS umfasst alle Patienten, die in Phase I und Phase II der Studie die empfohlene tägliche Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab erhielten. Laut Studienunterlagen sind keine Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (A, C).

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 wurde nicht unterlassen und erfolgte nicht in einer von der Planung abweichenden Weise (A).

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 wurden angewendet (A).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte

- 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 der Phase I und der Phase II, das jeweils Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion von Blinatumomab erhielten. Die Definition des FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Der Endpunkt wird zusätzlich basierend auf dem PAS analysiert. Das PAS umfasst alle Patienten, die in Phase I und Phase II der Studie die empfohlene tägliche Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag Blinatumomab erhielten. Laut Studienunterlagen sind keine Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (A, C).

• **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 wurde nicht unterlassen und erfolgte nicht in einer von der Planung abweichenden Weise (A).

• **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 wurden angewendet (A).

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:
